

Názov:

**Biomonitoring populácie Slovenskej
republiky toxickým látkam z prostredia
- 1. revízia**

Autori:

**MUDr. Ľubica Murínová, PhD.
doc. MUDr. Kvetoslava Koppová, PhD.
Ing. Kamil Čonka, PhD.**

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Biomonitoring populácie Slovenskej republiky toxickým látkam z prostredia - 1. revízia

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
035	15. jún 2022	<i>schválené</i>	1. júl 2022

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Ľubica Murínová, PhD.; doc. MUDr. Kvetoslava Koppová, PhD.; Ing. Kamil Čonka, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: Rastislav Bilík, MSc.; Mgr. Milada Eštoková, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; PhDr. Zuzana Gavalierová, MPH; MUDr. Darina Haščiková, MPH; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová, PhD., MPH; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; MUDr. František Podivinský, PhD.; Mgr. Iveta Nagyová Rajničová, PhD.; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Henrieta Savinová; Mgr. Robert Ševčík; MUDr. Adriana Šimková, PhD.; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek, CSc.

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Michaela Čavojská; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe“ (kód NFP312041R239)

Kľúčové slová

chemické látky, expozícia zo životného prostredia, ľudská populácia, zdravotný stav, endokrinné rozrušovače

Zamerania - diagnózy

Spektrum ochorení - obezita a pridružené ochorenia, metabolické ochorenia, poškodenie nervového systému (vrátane sluchových funkcií), imunitného systému, poruchy reprodukčného systému, onkologické, kardiovaskulárne a respiračné ochorenia, poruchy neurobehaviorálneho vývoja.

Zoznam skratiek

1 - OHP	1 hydroxypyren
As	arzén
ATSDR	Agentúra pre toxické látky a register chorôb (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)
Cd	kadmium
Cr	chróm
ČR	Česká republika
DDE	Dichlórdifenyldichlóretylén
DDT	Dichlórdifenyiltrichlóretán
DINCH	diizononylester kyseliny 1, 2 - cyklohexándikarboxylovej
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EFSA	Európsky úrad pre bezpečnosť potravín (European Food Safety Authority)
EÚ	Európska únia
HBM	ľudský biomonitoring (human biomonitoring)
HCB	hexachlórbenzén
Hg	ortuť
HCH	hexachlórcyklohexán
HPLC	vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (high performance liquid chromatography)
HRGC	vysokorozlišovacia plynová chromatografia (high resolution gas chromatography)
HRMS	vysokorozlišovacia hmotnostná spektrometria (high resolution mass spectrometry)
IARC	Medzinárodná agentúra na výskum rakoviny (International Agency for Research on Cancer)
ICP/MS	hmotnostná spektrometria s indukčne viazanou plazmou
IPCS	Medzinárodný program chemickej bezpečnosti (International Programme on Chemical Safety)
KVCH	Kardiovaskulárne choroby
MeHg	metylortuť
MS/MS	tandemová hmotnostná spektrometria
NEHAP V	Akčný plán pre životné prostredie a zdravie obyvateľov SR V (National

	Environmental Health Action Plan V)
Ni	nikel
OCP	organochlórované pesticídy
OOPP	osobné ochranné pracovné pomôcky
PAU	polycyklické aromatické uhľovodíky
Pb	olovo
PCB	polychlórované bifenyly
POP	perzistentné organické polutanty
PrFUK	Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského
PVC	polyvinylchlorid
RfD	Referenčná dávka (Reference Dose)
RÚVZ BB	Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici
SR	Slovenská republika
TDI	Tolerovateľný denný príjem (Tolerable daily intake)
TK	Tlak krvi
UKF	Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre
US EPA	Agentúra USA pre ochranu životného prostredia (United States Environmental Protection Agency)
USA	Spojené štáty americké

Vymedzenie základných pojmov

Expozícia chemickej látky je kontakt organizmu s chemickou látkou cestou orálnou, dermálnou, inhalačnou alebo injekčnou.

Prenatálny vývoj je vývoj dieťaťa pred jeho narodením.

Endokrinná disrupcia je mechanizmus účinku niektorých chemických látok na organizmus, prostredníctvom narušenia štruktúry a funkcie endokrinného systému.

Kompetencie

V rámci realizácie ľudského biomonitoringu na národnej úrovni sa predpokladá interdisciplinárna spolupráca odborníkov:

- **Odborníci v oblasti psychológie a mediálnej komunikácie** - príprava a realizácia mediálnej kampane pred spustením národného HBM; príprava mediálnej kampane a diseminácia výsledkov národného HBM.
- **Odborníci na etiku v zdravotníctve** - posúdenie etických kritérií pri zavádzaní HBM na národnej úrovni.
- **Regionálni gynekológovia** - oslovenie a nábor tehotných žien v regióne, vysvetlenie významu ich účasti v národnom HBM.
- **Regionálni všeobecní lekári pre deti a dorast** - nábor 11-ročných detí v regióne prostredníctvom oslovenia ich rodičov, komunikácia s rodičmi a vysvetlenie významu ich účasti v národnom HBM.
- **Sestry** - vyplnenie informovaného súhlasu a základného dotazníka s tehotnou ženou, alebo rodičmi dieťaťa; odber venóznej krvi a moču u 11-ročných detí a tehotných žien.
- **Pracovníci biochemických laboratórií v regiónoch** - spracovanie odobratého biologického materiálu (aliquotovanie krvi a moču, centrifugácia krvi za účelom

získania krvného séra, označenie a zmrazenie vzoriek krvi/krvného séra a moču) a jeho uskladnenie do odvozu do analytického laboratória.

- **Laboratórni diagnostici/analytici na ÚVZ SR, RÚVZ, SZU, PriF UK a UKF** - realizácia chemických analýz vzoriek biologického materiálu.
- **Verejní zdravotníci, lekári a odborníci na environmentálnu medicínu na ÚVZ SR/RÚVZ/SZU** - manažment národného HBM - príprava podkladov pre spolupracujúce zložky, koordinácia, interpretácia výsledkov biomonitoringu, návrhy aktualizácie prioritných chemických látok.
- **Odborníci na bioštatistiku** - spracovanie výsledkov národného HBM.
- **Technickí pracovníci** - transport biologického materiálu a podporné aktivity.
- **Školskí zdravotníci**
- **Školskí psychológovia**

Koordinačný útvar pre zavedenie ľudského biomonitoringu na národnej úrovni bude predstavovať **medzirezortná riadiaca pracovná skupina pri MZ SR**, ktorá bude mať oficiálny štatút ministra zdravotníctva SR (podpora v zákone č. 355/2007 Z. z.). Pracovná skupina bude zložená z členov jednotlivých riadiacich pracovísk, ktoré sa budú podieľať na príprave HBM na národnej úrovni a na jeho samotnej realizácii (MZ SR, ÚVZ SR, RÚVZ BB, SZU, PriF UK, UKF Nitra). **Poradný orgán medzirezortnej riadiacej pracovnej skupiny** bude zastúpený expertmi z oblasti komunikačnej, logistickej, analytickej, technickej, epidemiologickej, laboratórnej, etickej, štatistickej a legislatívnej.

Celkovú koordináciu a realizáciu preventívneho postupu HBM bude realizovať rezort zdravotníctva s podporou rezortu školstva. Nakoľko je zdravie výsledkom mnohých rozhodnutí nad rámec zdravotnej starostlivosti a ovplyvňujú ho vo významnej miere externé faktory vrátane znečisteného životného prostredia, je preto nevyhnutné presadzovať a uplatňovať prístup „Zdravie vo všetkých politikách“. Následné nápravné opatrenia si budú vyžadovať medzirezortný prístup v spolupráci s environmentálnym rezortom, rezortom hospodárstva, rezortom dopravy a výstavby a rezortom pôdohospodárstva.

Úvod

Faktory životného prostredia vrátane chemických látok v životnom prostredí, patria medzi základné determinanty zdravia človeka. *Expozícia ľudskej populácie chemickým látkam* zo životného prostredia (prostredníctvom vody, ovzdušia, potravy alebo produktov dennej spotreby) môže mať za následok zvýšené riziko širokého spektra zdravotných dopadov - napr. metabolických, reprodukčných, onkologických, neurobehaviorálnych, kardiovaskulárnych a respiračných ochorení, v závislosti na chemickej látke. Pre vytvorenie účinnej a cielenej prevencie zameranej na uvedené multifaktoriálne ochorenia na národnej úrovni je nevyhnutné zistiť, do akej miery je slovenská populácia vystavená vybraným chemickým látkam, a ktoré skupiny populácie sú najzraniteľnejšie. Včasná detekcia vybraných chemických látok v ľudskom organizme a jej následné riešenie je najlepším preventívnym opatrením na zníženie rizika vzniku širokého spektra ochorení počas dospievania a neskôr v produktívnom veku života.

Dôležitý nástroj pre sledovanie záťaže obyvateľstva chemickými látkami z prostredia

predstavuje *ľudský biologický monitoring* (HBM = human biomonitoring), teda stanovenie koncentrácie chemických látok alebo ich metabolitov vo vzorkách biologického materiálu človeka (krv, moč, materské mlieko, vlasy a pod.). Výhodou HBM je, že zohľadňuje všetky možné cesty expozície danej látky (orálnu, inhalačnú, dermálnu, popri prípade injekčnú) a zároveň aj špecifické charakteristiky jedinca - napr. rozdielnu schopnosť látku vstrebať, metabolizovať a eliminovať.

Dobrá prax v mnohých *krajinách Európy* je, že HBM je už zavedenou súčasťou národných preventívnych aktivít - napr. v ČR, Nemecku, Francúzsku, Belgicku a v niektorých severských krajinách; mimo EÚ, napr. v USA, Kanade, Južnej Kórei a v Japonsku (Príloha č. 1). V Čechách zaviedli HBM pre vybrané chemické látky na základe uznesenia vlády už v roku 1994, v Nemecku už v 80. rokoch. *Na Slovensku* sú v oblasti HBM dostupné len čiastkové výsledky o koncentracii vybraných toxických látok v krvi, v materskom mlieku a v moči, získané prostredníctvom vedeckých projektov a prevažne zamerané na špecificky kontaminované oblasti, ktoré nereprezentujú celé územie SR a nie je možné na ich podkladoch vypracovať preventívne opatrenia platné pre celú populáciu SR. V roku 2019 Slovenská republika schválila Akčný plán pre životné prostredie a zdravie obyvateľov SR (NEHAP V.). Jednou z prioritných oblastí, ktorej sa bude SR v akčnom pláne v nasledujúcom dlhodobom horizonte venovať je „Zavedenie národného programu ľudského biomonitoringu v Slovenskej republike“.

Predkladaný odporúčaný návrh na výkon prevencie vychádza zo systematických prehľadov a originálnych vedeckých publikácií v relevantných karentovaných časopisoch a zo správ medzinárodných vedeckých inštitúcií a agentúr. Metaanalýzy sú v oblasti ľudského biomonitoringu zriedkavé. Randomizované kontrolované klinické štúdie nie sú v oblasti HBM realizované, nakoľko tento typ štúdií predpokladá náhodné začlenenie subjektov do kategórií expozícia prítomná/neprítomná, čo nie je možné pri expozícii ľudskej populácie chemickým látkam z prostredia. Výskum v oblasti zdravotných dopadov v ľudskej populácii z expozície chemickým látkam sa realizuje prostredníctvom observačných analytických epidemiologických štúdií. V uvedených súvislostiach, hodnotenie váhy dôkazov používané v klinických štúdiách, nie je aplikovateľné v prípade hodnotenia zdravotných dopadov z expozície chemickým látkam.

Ľudský biomonitoring a jeho význam

V súčasnosti je už dôkazmi doložený a všeobecne akceptovaný fakt, že životné prostredie môže predstavovať rizikový faktor pre zdravie človeka (Choi a kol., 2017). Dokumentujú to vedecké štúdie, ktoré hodnotili expozíciu človeka vybraným chemickým látkam a jej zdravotné dopady. Jednoznačným záverom je, že niektoré chemické látky do značnej miery ovplyvňujú vznik nadváhy, obezity a metabolických porúch u detí a dospelých (Newbold, 2010; Tang-Péronard a kol., 2011; Tang-Péronard a kol., 2015; Song a kol., 2016; Lind a Lind, 2018), nárast onkologických ochorení (Quagliariello a kol., 2017; Rodgers a kol., 2018), stúpajúci trend neplodnosti mužov a žien (Nordkap a kol., 2012; Zlatnik, 2016; Benjamin a kol., 2017; Sifakis a kol., 2017; Piazza a Urbanetz, 2019), poškodenie nervového systému, neurobehaviorálneho vývoja a vznik hyperaktivity a autizmu u detí (Sharma a kol., 2019; Alosman a kol., 2019), poruchy imunitného systému a pod. (Park a kol., 2008;

Hertz-Picciotto a kol., 2008; Jusko a kol., 2016). Pre vytvorenie účinnej a cielenej prevencie zameranej na uvedené multifaktoriálne ochorenia na národnej úrovni je nevyhnutné zistiť, do akej miery je slovenská populácia vystavená vybraným chemickým látkam, a ktoré skupiny populácie sú najzraniteľnejšie.

Z hľadiska politického kontextu je kľúčové prístupenie členských krajín európskeho regiónu WHO (WHO/EURO) k podpísaniu Ostravskej deklarácie na 6. Ministerskej konferencii o životnom prostredí a zdraví v Ostrave v roku 2017. Ostravská deklarácia bola zavŕšením 7 ročného úsilia členských štátov WHO/EURO o nastavenie nových priorít v oblasti environmentálneho zdravia v kontexte politiky Zdravie 2020 a Agendy TUR 2030. Jednou z priorít je „minimalizácia nepriaznivých účinkov chemických látok na ľudské zdravie a životné prostredie: nahradením nebezpečných chemikálií bezpečnejšími alternatívami vrátane nechemických; Znižovanie vystavenia zraniteľných skupín rizikovým chemikáliám, najmä počas skorého vývoja; Posilnenie kapacít na hodnotenie rizík a výskum s cieľom lepšie porozumieť vystaveniu ľudí účinkom chemických látok a súvisiacemu zaťaženiu chorôb; A podľa potreby uplatniť zásadu predbežnej opatrnosti“ (Ostrava Declaration, 2017).

Na národnej úrovni bolo v Slovenskej republike významným míľnikom schválenie Akčného plánu pre životné prostredie a zdravie obyvateľov SR (NEHAP V.) na rokovaní vlády, a to uznesením vlády SR č. 3 v roku 2019. Jednou z prioritných oblastí, ktorej sa bude SR v akčnom pláne v nasledujúcom dlhodobom horizonte venovať je „Zavedenie národného programu ľudského biomonitingu v Slovenskej republike“ (Eštoková, 2020). V ostatných rokoch sa potvrdil význam HBM ako užitočného a významného nástroja na kontrolu expozície ľudí a uľahčenie hodnotenia rizika z chemických látok v prostredí (Angerer a kol., 2007; Angerer a kol., 2011). Včasná detekcia vybraných chemických látok v ľudskom organizme a jej následné riešenie je najlepším preventívnym opatrením na zníženie vzniku širokého spektra ochorení počas dospievania a neskôr v produktívnom veku života.

Výhodou HBM je získanie informácií o aktuálnej vnútornej kontaminácii organizmu (biologicky relevantná dávka), ktorá môže byť následkom expozície z rôznych zdrojov a spôsobov absorpcie (agregovaná expozícia - cez respiračný trakt, GIT a/alebo cez pokožku), pričom berieme do úvahy špecifické charakteristiky jedinca (absorpcia, metabolizmus a eliminácia danej látky). HBM teda predstavuje prístup, ktorý je jedinečný vo svojej komplexnosti hodnotenia expozície chemickým látkam všetkými relevantnými cestami a zo všetkých zložiek životného prostredia. Vo vzťahu k hodnoteniu expozície populačných skupín znečisťujúcim látkam, HBM často poskytuje oveľa realistickejšiu analýzu ako kvantitatívne stanovenie kontaminácie zložiek životného prostredia chemickými látkami (Angerer a kol., 2007; Exley a kol., 2015; Reynders a kol., 2017), pretože odráža *reálne zaťaženie organizmu chemickou látkou*. Mnohé chemické látky sa v prostredí nachádzajú v nízkych koncentráciách, ale majú schopnosť bioakumulácie, čoho následkom môže byť ich vysoká koncentrácia v ľudskom organizme. Nakoľko sa nepriaznivý účinok chemických látok na zdravie môže prejaviť len vtedy, keď je človek danej chemickej látke skutočne exponovaný, vtedy je preukázanie expozície rozhodujúcim krokom pre posúdenie zdravotného rizika.

HBM umožňuje pre konkrétnu chemickú látku stanoviť priestorové a časové trendy, určiť faktory životného štýlu prispievajúce k expozícii človeka a tiež označiť *špecifické rizikové skupiny*. Je dôležitým nástrojom na podporu tvorby environmentálnych a zdravotných politík, pretože poskytuje dôležité kvantitatívne informácie o aktuálnej expozícii populácie environmentálnym znečisťujúcim látkam, o geografickom rozložení tejto expozície ako aj o výsledných zdravotných dopadoch a o vnímavosti populácie voči hodnoteným xenobiotikám. Je tiež dôležitým nástrojom na overenie účinnosti realizovaných nápravných opatrení.

HBM umožňuje porovnanie rozličných populácií - čo sa týka expozície aj možných zdrojov tejto expozície, identifikáciu zvlášť citlivých subpopulácií (napr. dojčatá a deti, tehotné ženy a pod.) a priame a presnejšie zhodnotenie rozloženia rizika v populácii, vrátane individuálnej variability v expozícii, absorpcii, metabolizme a rýchlosti exkrécie chemickej látky (Angerer a kol., 2011; Schoeters a kol., 2012).

Dôležitým výstupom HBM je odvodenie *národných referenčných hodnôt pre expozíciu populácie a stanovenie limitných hodnôt expozície vo vzťahu k zdraviu*. Referenčné hodnoty expozície pre populáciu predstavujú charakteristické rozmedzie, v ktorej sa nachádza väčšina (obvykle 95 %) populácie a umožňujú porovnať expozíciu jednotlivcov alebo citlivých podskupín s expozíciou všeobecnej populácie (Schulz a kol., 2007).

Výstupy HBM sú dôležitým podkladom pre *komunikáciu zdravotných rizík s verejnosťou*, ktorá sa stále viac zaujíma o prítomnosť chemických látok v životnom prostredí a možné nepriaznivé dôsledky na zdravie. Dostupnosť relevantných informácií v tejto oblasti môže napomôcť verejnosti pri rozhodovaní zameranom napr. na zmenu životného štýlu, alebo na zmenu v stravovaní, s cieľom znížiť na individuálnej úrovni expozíciu chemickým látkam z prostredia.

Výstupy HBM založené na konkrétnych výsledkoch sledovanej populácie sú využiteľné aj v ambulanciách praktických lekárov a v Poradniach zdravia pri RÚVZ, na ktorých sa s otázkami a obavami o svoje zdravie a zdravie svojich detí, obracajú najmä osoby s citlivým vnímaním voči svojmu zdraviu a životnému prostrediu a požadujú jednoznačné vysvetlenie smerujúce k potvrdeniu/vyvráteniu svojich obáv.

Výber vekových skupín pre HBM

Environmentálna expozícia chemickým látkam nemá rovnomernú distribúciu v populácii. Charakteristika podskupín populácie, čo sa týka rozdielnej zraniteľnosti (napr. ekonomický status, životný štýl, stravovanie, denné aktivity a pod.) a rozdielnej citlivosti (napr. genetické faktory, vek, pohlavie, polymorbidita) je podstatná, nakoľko spolu s údajmi o toxicite konkrétnych chemických látok, môže výrazne ovplyvňovať zdravotné riziko z expozície chemickým látkam v prostredí (EPA, 2019).

V populácii je viacero podskupín, ktoré sú viac citlivé na nepriaznivé faktory prostredia, vrátane expozície chemickým látkam. Je známe, že napr. deti a adolescenti nie sú - ako sa kedysi myslelo, len tzv. „zmenšení“ dospelí, ale je to subpopulácia s určitými

charakteristikami, ktoré ich robia vnímavejšími k environmentálnym faktorom (Bearer, 1995; Landrigan a kol., 2004; EPA, 2019). Dôvodov je niekoľko:

- Deti môžu mať vyššiu/rozdielnu expozíciu voči mnohým faktorom prostredia, v porovnaní s dospelou populáciou, napr.:
 - prijímajú viac jedla, tekutín a dýchajú viac vzduchu v prepočte na hmotnosť tela,
 - ich spôsob expozície je rozdielny, v mladšom veku sa pohybujú viac pri zemi, majú väčší kontakt s pôdou v exteriéri a s prachom z povrchov a kobercov v interiéri + dávajú si do úst ruky a rôzne objekty (hand-to-mouth behaviour),
 - ich dychová zóna je položená nižšie v porovnaní s dospelými,
 - prijímajú rozdielne množstvá vybraných potravín v porovnaní s dospelou populáciou (napr. viac mlieka a ovocia).
- Deti - predovšetkým počas fetálneho vývoja a v období prvých mesiacov po narodení, majú rozdielnu schopnosť metabolizovať a vylučovať chemické látky v porovnaní s dospelými.
- Deti v dojčenskom veku sú vystavené vyššiemu riziku ako deti staršie a dospelí, aj v dôsledku ich vysoko účinnej gastrointestinálnej absorpcie, fyziologickej nezrelosti homeostázy a detoxikačných mechanizmov. Najvýznamnejším zdrojom expozície chemickým látkam je pre dojčatá materské mlieko (WHO, 2010).
- Organizmus dieťaťa je v štádiu vývoja, a to ho robí oveľa viac citlivým voči pôsobeniu environmentálnych faktorov. Počas prenatálneho obdobia dochádza k veľmi rýchlemu vývoju organizmu. Embryo a plod je citlivé voči pôsobeniu napr. endokrinných rozrušovačov a aj relatívne malé zmeny vo vývoji môžu mať v postnatálnom živote závažné zdravotné následky. Navyše, vývoj niektorých orgánov, ako napr. mozog alebo pľúca, intenzívne pokračuje aj počas skorého postnatálneho obdobia.
- Deti, v porovnaní s dospelými, majú pred sebou viac rokov života, a tým pádom majú viac času na vývoj ochorenia ako reakcie na pôsobenie chemických látok v skorých štádiách vývoja.

Ochrana zdravého vývinu detí je základom pre udržateľnosť ľudského druhu. Prvé stretnutie dieťaťa s chemickými látkami sa deje ešte pred narodením ich prestupom cez placentu (Soechitram a kol., 2004; Park a kol., 2008; Pan a kol., 2009; Patayová a kol., 2013; Forns a kol., 2015; Iszatt a kol., 2015; Zhang a kol., 2018) a následne prostredníctvom materského mlieka (Landrigan a kol., 1998; Landrigan a kol., 2004; Yu a kol., 2007; Lancz a kol., 2015; Jusko a kol., 2016; Palkovičová Murínová a kol., 2017). Prenatálna a postnatálna expozícia chemickým látkam z prostredia sa dáva do súvisu s mnohými ochoreniami, vrátane astmy a alergických ochorení, rakoviny (IARC, 2013), neurobehaviorálneho poškodenia (Li, 1999; Park a kol., 2009; Palkovičová Murínová a kol., 2016; Šovčíková a kol., 2016; Sharma a kol., 2019) a porúch endokrinného systému (Rogan a Ragan, 2003; Ulbrich a Stahlmann, 2004; Langer a kol., 2007; Newbold, 2010; Delvaux a kol., 2014; Trasande a kol., 2015; Veiga-Lopez a kol., 2018; Buha a kol., 2018).

Mnohé HBM na národnej úrovni v EÚ (napr. v Belgicku) majú ako jednu z cieľových skupín HBM deti v čo najskoršom štádiu vývoja - vyšetrujú sa **novorodenci a ich matky** (krv tehotnej ženy, pupočníková krv a následne materské mlieko) z dôvodu ich vysokej citlivosti a tiež možnosti sledovať ich dlhodobo až do dospelosti (Schoeters a kol., 2012). Štúdie

novorodeneckých kohort majú zároveň veľký význam pri hodnotení kauzality medzi expozíciou chemickej látky a zdravotným stavom (Ganzleben a kol., 2017). Ďalšou citlivou skupinou sú **deti v školskom veku a adolescenti**, ktorých expozícia odráža znečistenie prostredia, v ktorom žijú a zároveň ešte nie je ich expozícia ovplyvnená dochádzaním do práce, sťahovaním a pracovným prostredím. **Dospelá populácia** v reprodukčnom a produktívnom veku je ideálnou skupinou pre monitorovanie „typickej“ expozície dospelého životného štýlu (Schoeters a kol., 2017). Na druhej strane, staršia populácia môže mať výrazne odlišnú expozíciu chemickým látkam, nie len ako dôsledok vyššieho veku a pridruženej polymorbidity, ale aj v dôsledku zmenenej výkonnosti mentálnych a fyzických funkcií (EPA, 2019).

Stanovenie prioritizácie chemických látok pre HBM na základe váhy dôkazov (Referencie v Prílohe č. 2):

Kritériá pre zaradenie chemických látok do HBM (www.cdc.gov; EPA, 2019):

- predpoklad expozície/vedecké dáta o expozícii populácie,
- závažnosť zdravotných dopadov z expozície,
- dostupnosť analytických metód na národnej úrovni (presnosť, citlivosť, rýchlosť ...),
- dostupnosť vhodného biomarkera expozície,
- dostupnosť vzoriek biologického materiálu/možnosť zberu biologického materiálu.

TOXICKÉ KOVY

Arzén (As) - 2. miesto v zozname prioritných nebezpečných látok podľa ATSDR (2019).

Výskyt/zdroj - prirodzene v pôde a horninách, najmä v mineráloch a rudách obsahujúcich meď alebo olovo. Expozícia človeka - jedlom, pitnou vodou alebo vdychovaným vzduchom, u detí aj pozitívom čiastočiek prachu a pôdy. Osud v organizme - väčšina vylúčená močom v priebehu niekoľkých dní, časť anorganického As môže zostať v tele pár mesiacov (ATSDR, 2007a).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **reprodukčná a vývojová toxicita** - výskyt vrodených chýb (FAO/WHO, 2011; Kim a Kim, 2015; Milton a kol., 2005); vyššie riziko spontánnych potratov, narodenia mŕtveho dieťaťa, s nižšou pôrodnou hmotnosťou a vyššou novorodeneckou a dojčenskou úmrtnosťou (Quansah a kol., 2015),
- **neurotoxicita** - chronická expozícia detí a adolescentov - neurobehaviorálne následky, napr. nižšie IQ (Tolins a kol., 2014); prenatálna expozícia - vplyv na IQ detí v predškolskom veku (Hamadani a kol., 2011),
- **vývoj** - vplyv na veľkosť plodu (Kippler a kol., 2012b), nižšia pôrodná hmotnosť a obvod hlavy a hrudníka pri narodení (Rahman a kol., 2009),
- **karcinogenita** - karcinogén skupiny 1 IARC; rakovina kože, pľúc a močového mechúra (IARC, 2012, 2014),
- **hepatotoxicita** - (NRC, 2001) chronická hepatitída a cirhóza (Hsu a kol., 2016); cholestáza (Hernández-Zavala a kol., 1999),
- **nefrotoxicita** - vyššie riziko tubulárnej a glomerulárnej dysfunkcie (Chen a kol., 2011); vzťah s albuminúriou, proteinúriou a úmrtnosťou na chronické ochorenie obličiek (Zheng a kol., 2015),

- **diabetes a obezita** - abnormálny metabolizmus glukózy, diabetes II. typu (FAO/WHO, 2011),
- **kardiovaskulárny systém** - chronická expozícia - hypertenzia (Rahman a kol., 1999) a iné KVCH (Chowdhury a kol., 2018; NRC, 2001); vyššia úmrtnosť na KVCH (Burroughs Peña a Rollins, 2017; Tsai a kol., 1999; Tsuda a kol., 1990); vzťah medzi prenatálnou a skorou postnatálnou expozíciou As a vyšším TK u detí (Hawkesworth a kol., 2012),
- **respiračný systém** - znížená vitálna kapacita pľúc u detí (Recio-Vega a kol., 2015).

Olovo (Pb) - 2. miesto v zozname prioritných nebezpečných látok podľa ATSDR.

Výskyt/zdroj - v minulosti spaľovanie olovnateho benzínu, pôda a prach. Expozícia človeka - prostredníctvom potravín, pitnej vody (napr. potrubia v starých domoch) alebo vdychovaním kontaminovaného prachu (najmä malé deti) + cigaretový dym; prenatálne - prestup cez placentu; prestup cez hematoencefalickú bariéru. Osud v organizme - pri rovnakej orálnej expozícii dospelých a detí majú deti vyššiu koncentráciu Pb v krvi, pretože absorbujú až 50 % požitého Pb. 99 % množstva Pb, ktoré sa dostane do tela dospelého človeka, je v priebehu niekoľkých týždňov vylúčených močom alebo stolicou, u detí je to iba 32 %. Kontinuálna expozícia Pb - hromadenie najmä v kostiach. Časť Pb uloženého v kostiach sa môže opäť uvoľňovať do krvného obehu - napr. počas tehotenstva a dojčenia, po zlomení kostí....

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **neurotoxická** (Baeyens a kol., 2014):
 - **deti** - spomalenie mentálneho vývoja, nižšie IQ (ATSDR, 2007b); poškodenie mozgu, mentálna retardácia, problémy so správaním a oneskoreným vývojom, ADHD (Donzelli a kol., 2019),
 - **dospelí** - poškodenie zmyslových orgánov (zhoršený zrak a sluch) a kognitívnych funkcií (Sanders a kol., 2009); pokles inteligencie, zhoršenie pamäte, rýchlosti spracovania podnetu, porozumenia a čítania, vizuálno-priestorových schopností a motoriky, výskyt degeneratívnych zmien + biomarkery Alzheimerovej choroby, vyššie riziko vzniku Parkinsonovej choroby, kognitívne deficity, najmä vizuálno-priestorové deficity; úzkosti, depresie a fobie, antisociálne správanie (Mason a kol., 2014; Reuben, 2018).
- **vývojová toxicita** - predčasné narodenie alebo nižšia pôrodná hmotnosť dieťaťa (Berkowitz a kol., 2006; Gonzalez-Cossio a kol., 1997; Nye a kol., 2016),
- **karcinogenita** - potenciálny karcinogén pre človeka (skupina 2B) (IARC, 1987) + anorganické zlúčeniny Pb pravdepodobne karcinogénne pre človeka (skupina 2A) (IARC, 2006),
- **nefrotoxická** (Ekong a kol., 2006),
- **imunotoxická a zápal** - zvýšenie hladín zápalových mediátorov, narušenie regulácie imunitného systému, toxické pôsobenie na dýchací, nervový, tráviaci, kardiovaskulárny a močový systém (Boskabady a kol., 2018),
- **kardiovaskulárny systém** - vyššie riziko KVCH - koronárna choroba srdca (Chowdhury a kol., 2018), mozgová príhoda a ochorenie periférnych ciev (Navas-Acien a kol., 2007); hypertenzia (Navas-Acien a kol., 2007), možné zvýšenie krvného tlaku u

tehotných žien pri nízkej expozícii (Wells a kol., 2011); vplyv Pb na niektoré enzymatické reakcie kritické pri syntéze hému ... anémia (EHC, 1995).

Ortuť (Hg) - 3. miesto v zozname prioritných nebezpečných látok podľa ATSDR (2019).

Výskyt/zdroje - prirodzený výskyt v prostredí v troch formách: metalická ortuť, organická ortuť a anorganická ortuť. Najbežnejšia organická zlúčenina Hg v životnom prostredí = metylortuť (MeHg) primárne produkovaná mikroorganizmami. Expozícia človeka - potenciálny zdroj expozície metalickej Hg pre všeobecnú populáciu - *amalgámové zubné výplne* (zvlášť citlivé - tehotné ženy, deti do 3 (6) rokov, ľudia s poškodenou funkciou obličiek, s hypersenzitívnou imunitnou odpoveďou na kovy). MeHg - *strava* bohatá na ryby, mäkkýše alebo morské cicavce (veľryby, tulene, delfíny a mrože) z kontaminovaných oblastí + bioakumulácia MeHg v potravinovom reťazci (ATSDR, 1999). Metalická Hg a MeHg - *prechod cez placentu*, koncentrácie MeHg v krvi plodu môžu byť vyššie v porovnaní s matkou (Kajiwara a kol., 1996; Jedrychowski a kol., 2007); dojčatá - anorganická Hg a MeHg *prostredníctvom materského mlieka*. Osud v organizme - vdýchnutie výparov metalickej Hg - asi 80 % priamo z pľúc do krvného obehu + rýchly prechod do iných častí tela vrátane mozgu a obličiek. Väčšina absorbovanej metalickej Hg sa vylúči močom a stolicou, časť sa môže hromadiť v obličkách a v mozgu. MeHg - výborné vstrebávanie gastrointestinálnym traktom (asi 95 %). Organická Hg - ľahko vstupuje do mozgu a tak ako metalická Hg, ak sa v mozgu premení na anorganickú formu, môže tam zostať uložená dlhšiu dobu. Hg výpary a expozícia MeHg - nebezpečnejšia pre malé deti ako pre dospelých, pretože MeHg ľahšie prechádza do mozgu malých detí a môže narušiť vývojový proces (ATSDR, 1999).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **karcinogenita** - zlúčeniny MeHg - potenciálne karcinogénne pre ľudí (skupina 2B) (IARC, 1993),
- **neurotoxita** - prenatálna expozícia Hg - poruchy nervového a kognitívneho vývoja (Kampa a Castanas, 2008; Rice a kol., 2014; Myers a kol. 2009), nízke verbálne skóre IQ a suboptimálne skóre v sociálnom vývoji, jemnej motorike a prosociálnom správaní (Oken a Bellinger, 2008); expozícia u detí - mentálna retardácia (Huang a kol., 2014; Mohamed a kol. 2015; Mahmud a kol. 2016; Ye a kol. 2017); epilepsia, poškodenie mozočku (Liu a kol., 2010); zhoršená pamäť (Tang a kol., 2015; Aaseth a kol., 2018; Kaur a kol., 2018), nespavosť (Zhou a kol., 2014; Do a kol., 2017) a tremor (WHO, 2017; Calabrese a kol., 2018); neurotoxický vplyv u detí - pri oveľa nižších expozíciách ako u dospelých (Grandjean a Landrigan, 2006),
- **vývojová toxicita** - poruchy rastu, deformácie končatín (Liu a kol., 2010); expozícia MeHg - aj oneskorené účinky na plod - dieťa sa narodí bez zrejmych zdravotných následkov, účinky sa prejavujú neskôr, napr. pomalším dosahovaním vývojových medzníkov (napr. veku prvej chôdze a rozprávania) (ATSDR, 1999),
- **spektrum účinkov** - Sharma a kol. (2019), prehľad 171 štúdií, skúmajúcich koncentráciu Hg v krvi, pupočníku alebo materskom mlieku:
 - poruchy nervového vývoja a neurologických funkcií (50 štúdií),
 - poruchy fyzického zdravia a neurotoxické príznaky (6),
 - psychiatrické stavy a poruchy súvisiacich so stresom (4),

- vplyv na imunitný systém (9), metabolický systém (10), funkciu štítnej žľazy (6), funkciu pečene (4), funkciu obličiek (9), funkciu kardiovaskulárneho systému (16), vplyv na hematologické parametre (4), na oxidačný stres alebo poškodenie DNA (14), na expresiu génov (6), reprodukciu (11), prenatálne zdravie a pôrodné parametre (16), antropometriu (5), očné choroby (4), a ďalšie (9).
- **imunitný a reprodukčný systém** (Rice a Barone Jr., 2000; WHO, 2017),
- **poruchy metabolizmu** - zvýšené riziko DM2 (Schumacher a Abbott 2017; Jeon a kol., 2015; Wallin a kol., 2017; Jeppesen a kol., 2015), škodlivý vplyv na vývoj a funkciu beta buniek pankreasu (Schumacher a Abbott, 2017; Jeon a kol., 2015; Jia a kol., 2015).

Kadmium (Cd) - 7. miesto v zozname prioritných nebezpečných látok (ATSDR, 2019).

Výskyt/zdroje - Cd sa môže hromadiť vo vodných organizmoch a poľnohospodárskych plodinách (Nordberg a kol., 2015). Expozícia človeka - hlavne fajčenie (10 - 50 % inhalovaného Cd sa absorbuje); nefajčiari - voda a potraviny (5 - 10 % prijatého Cd sa absorbuje). Osud v organizme - akumulácia v obličkách (hlavne) a v pečeni, malá časť je vylúčená močom a stolicou (ATSDR, 2012). Koncentrácia Cd v moči = zaťaženie tela pri dlhodobej expozícii, koncentrácia Cd v krvi = ukazovateľ nedávnej expozície.

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **karcinogenita** - ľudský karcinogén (skupina 1B) (IARC, 1993); u mužov - 4-násobné zvýšenie úmrtnosti na rakovinu pri koncentrácii Cd v moči nad 0,48 µg/g kreatinínu a 1,7-násobné zvýšenie úmrtnosti zo všetkých príčin (Menke a kol., 2009); vyššie riziko rakoviny pľúc (Nawrot a kol., 2006), pankreasu (Kriegel a kol., 2006), močového mechúra (Kellen a kol., 2007), prsníka (McElroy a kol., 2006), endometria (Åkesson a kol., 2008), abnormálne sérové hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) (Zeng a kol., 2004; van Wijngaarden a kol., 2008), vyššie riziko rakoviny prostaty (Vinceti a kol., 2007); rakovina u detí (Sherief a kol., 2015),
- **nefrotoxicita** - chronická expozícia - tubulárne poškodenie so stratou reabsorpčnej kapacity pre nutrienty, vitamíny a minerály (IPCS, 1992) + zvýšené vylučovanie vápnika močom, rýchla demineralizácia kostí (Åkesson a kol., 2005, 2006; Gallagher a kol., 2008; Schutte a kol., 2008); citlivejšie skupiny (napr. tehotné ženy, starší ľudia) - až osteoporóza a zvýšené riziko zlomenín (Åkesson a kol., 2014),
- **metabolické poškodenie** - zvýšené riziko prediabetu a diabetu (Schwartz a kol., 2003),
- **kardiovaskulárny systém** - hypertenzia (Eum a kol., 2008); zvýšené riziko ochorenia periférnych artérií (Navas-Acien a kol., 2004, 2005), KVCH a koronárnej choroby srdca (Chowdhury a kol., 2018); vyššie riziko infarktu myokardu u žien s koncentráciou Cd v moči vyššou ako 0,88 µg/g kreatinínu (Everett a Frithsen, 2008),
- **mortalita všeobecne** - 20 % nárast úmrtnosti v oblasti s nízkou expozíciou a 44 % nárast v oblasti s vysokou expozíciou Cd (Nawrot a kol., 2008),
- **vývojová toxicita** - negatívny vplyv na pôrodnú dĺžku a hmotnosť (Gardner a kol., 2013; Tian a kol., 2009; Vidal a kol., 2015), na IQ u detí (Kippler a kol., 2012a; Tian a kol., 2009),
- **funkcia štítnej žľazy** - Yorita Christensen (2013); rozdielne účinky expozície Cd na funkciu štítnej žľazy u mužov (Jain a Choi, 2016).

Nikel (Ni) - nachádza sa v zozname prioritných nebezpečných látok podľa ATSDR (2019).

Výskyt/zdroj - prirodzene v zemskej kôre - v pôde, uvoľňuje sa do ovzdušia alebo vody pri ťažbe a z priemyslu, ktorý vyrába alebo používa Ni a jeho zliatiny alebo zlúčeniny, pri spaľovaní ropy, uhlia a odpadu. Zlúčeniny Ni sa používajú na pokovovanie, na farbenie keramiky, na výrobu batérií a ako katalyzátory chemických reakcií. Expozícia človeka - jedlom, pitnou vodou alebo vdychovaným vzduchom, cigaretovým dymom, u detí aj pozitívom čiastočiek prachu a pôdy. Ni obsahuje aj nerezová oceľ, mince, niektoré šperky a využitie má i v medicíne (napr. koronárne stenty, endoprotézy, fixné ortodontické aparáty). Osud v organizme - absorpcia Ni z kontaminovanej pitnej vody prebieha ľahšie v porovnaní s Ni konzumovaním v potrave a v tele sa ďalej distribuuje do všetkých orgánov, hlavne do obličiek. Väčšina Ni sa vylúči močom v priebehu týždňa (ATSDR, 2005).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- štúdie profesionálnej expozície, hlásenia o alergickej kontaktnej dermatitíde a štúdie na zvieratách - primárnym cieľom toxicity po inhalácii je dýchací trakt a imunitný systém, po orálnej alebo dermálnej expozícii pravdepodobne reprodukčný systém (ATSDR, 2005),
- **kontaktná dermatitída** - najčastejšie hlásený nepriaznivý účinok - profesionálna expozícia i bežná populácia (šperky a protetické pomôcky, obsahujúce Ni). Približne 10 - 20 % bežnej populácie je senzibilizovaných na Ni (ATSDR, 2005),
- **respiračný systém** - poškodenie po expozícii koncentráciám Ni oveľa vyšším, ako sú zvyčajne v životnom prostredí (ATSDR, 2005),
- **diabetes** - zvýšené koncentrácie Ni v moči na začiatku tehotenstva - zvýšené riziko gestačného diabetu (Wang a kol., 2020),
- **reprodukčný systém** - u dievčat: prenatálna expozícia - pomalší vývoj prsníkov; vyššie koncentrácie Ni v 8 - 13 rokoch - vyššie hladiny testosterónu (Asharp a kol., 2019),
- **karcinogenita** - karcinogén skupiny 1 IARC; rakovina pľúc, nosovej dutiny a paranazálnych dutín (IARC, 2012).

Chróm (Cr) - nachádza sa v zozname prioritných nebezpečných látok podľa ATSDR (2019). Tri hlavné formy chrómu sú: Cr (0), Cr (III) a Cr (VI). Pre ľudské zdravie je potrebné malé množstvo Cr (III). Výskyt/zdroj - prirodzene v horninách a v pôde vo forme zlúčenín s ďalšími prvkami a vo vzduchu, vode a pôde aj po uvoľnení z priemyselných odvetví využívajúcich Cr (galvanické pokovovanie, výroba textilu a výrobky na báze chrómu). Expozícia človeka - jedlom (Cr III), kontaminovanou pitnou vodou alebo vdychovaným vzduchom (Cr VI), cigaretovým dymom (Cr VI), u detí aj pozitívom čiastočiek prachu a pôdy. Cr môžu obsahovať aj spotrebné výrobky, napr. nerezový riad, drevo ošetrené dichrómanom mednatým alebo koža ošetrená síranom chrómovým. Osud v organizme - po vdýchnutí môžu niektoré formy Cr zostať v pľúcach niekoľko rokov. Cr (VI) sa v tele mení na Cr (III). Väčšina Cr sa vylúči močom v priebehu týždňa, časť môže zostať v bunkách niekoľko rokov alebo dlhšie (ATSDR, 2012b).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- zlúčeniny Cr (III) sú menej toxické v porovnaní s Cr (VI),

- **respiračný systém**, zhoršená funkcia pľúc (Hamzah a kol., 2016; Zheng a kol., 2013), u jedincov vysoko citlivých na zlúčeniny Cr (VI) sú komplikácie spojené s dýchaním, ako napr. astma (ATSDR, 2012b),
- **hematologické účinky** - zníženie celkového počtu červených krviniek, zvýšené hladiny leukocytov a zvýšený počet nezrelých erytrocytov po požití Cr (Ramzan a kol., 2011; Ray, 2016),
- **reprodukčná a vývojová toxicita** - prenatálna expozícia, nižšia odhadovaná hmotnosť plodu v 3. trimestri tehotenstva (Peng a kol., 2018), nižší objem semenníkov a kratšia anogenitálna vzdialenosť u chlapcov (2 - 3 roky) (Huang a kol., 2020),
- **oxidačný stres** - u detí s vysokou koncentráciou Cr v moči boli pozorované zvýšené hladiny 8-hydroxy-2'-deoxyguanozínu (8-OHdG) - biomarker oxidačného poškodenia DNA (Wong a kol. 2005),
- **karcinogenita** - Cr (VI) je karcinogén skupiny 1 IARC; rakovina pľúc, nosa a nosových dutín (IARC, 2012),
- nepriaznivé gastrointestinálne, hematologické, imunitné, účinky na obličky a pečeň (Al Osman a kol., 2019).

ZMÄKČOVADLÁ DO PLASTOV (plastifikátory)

Ftaláty - zaradené medzi najrozšírenejšie environmentálne polutanty (Latini, 2005; Hauser a Calafat, 2005; WHO, 2003; Heudorf a kol., 2007; Gennings a kol., 2014; Wittassek a kol., 2011).

Výskyt/zdroje - použitie v plastoch z polyvinylchloridu (PVC) a výrobkoch z nich na zvýšenie ich pružnosti (Andrady a kol., 2009; Halden, 2010), podlahové krytiny, nepremokavé odevy, potravinové obaly, detské hračky, v oblasti medicíny, napr. vaky krvných konzerv, katétre, infúzne sety; kozmetické prípravky, v textilnom priemysle; pri výrobe čistiacich prípravkov (saponáty), pesticídov, farieb a mazadiel (Koch a Angerer, 2012; Shen a kol., 2009; Latini a kol., 2005; Latini a kol., 2006; Lottrup a kol., 2006).
Expozícia človeka - kovalentné väzby sú v materiáloch slabé, dochádza k uvoľňovaniu do prostredia odparovaním do vzduchu, migráciou do potravín alebo iných materiálov = orálna, inhalačná aj dermálna expozícia; majú schopnosť priamych aditívnych účinkov (Howdeshell a kol., 2017).
Osud v organizme - nie sú perzistentné, vylučovanie prebieha močom v priebehu niekoľkých hodín, alebo dní.

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **vývojová a reprodukčná toxicita** - prenatálna a skorá postnatálna expozícia - vplyv na vývoj pohlavných orgánov, kvalitu spermií, nástup puberty u žien (Latini a kol., 2003; Latini, 2005; Latini a kol., 2006; Hauser a kol., 2004; Main a kol., 2006; Jurewicz a Hanke, 2011; Meeker a kol., 2009; Swan, 2008; Swan a kol., 2005; Lottrup a kol., 2006; Colon a kol., 2000; Frederiksen a kol., 2012), hladinu pohlavných hormónov u novorodencov (Lin, 2011), vzťah k potratovosti (Toft a kol., 2012) a vývojovej toxicite (Stroheker a kol., 2005; Chauvigne a kol., 2009). Muži - zmeny markerov voľného testosterónu (Mendiola a kol., 2011), zvýšené poškodenie morfológie a DNA spermií (Hauser a kol., 2007; Duty a kol., 2003b; Zhang a kol., 2006), poškodenie mobility a koncentrácie spermií (Duty a kol., 2003a; Hauser a kol., 2006) a ďalšími

poruchami súvisiacimi so schopnosťou reprodukcie (Pan a kol., 2006; Duty a kol., 2005; Jonsson a kol., 2005),

- **d'alsie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia** - (Gennings a kol., 2014; Hatch a kol., 2010; Sathyanarayana, 2008; Bekö a kol., 2013); poruchy funkcie štítnej žľazy (Meeker a kol., 2007), obezita (Hatch a kol., 2010) a diabetes (Svensson a kol., 2011), zápalové biomarkery a oxidačný stres (Ferguson a kol., 2006); dospelí muži - metabolické poruchy (napr. inzulínová rezistencia, vyšší obvodom pásu) (Stahlhut a kol., 2007),
- **neurotoxicita** - prenatálna expozícia - vplyv na mentálny, psychomotorický a behaviorálny vývoj dieťaťa (Whyatt a kol., 2012; Kim a kol., 2011; Engel a kol., 2010; Swan a kol., 2010); autizmus (Testa a kol., 2012), nižšia slovná zásoba a IQ skóre (Cho a kol., 2010),
- **imunotoxicita a zápal** - vyššie riziko vzniku chronickej dermatitídy v ranom detstve (Just a kol., 2012); vznik alergií, astmy, dýchacích problémov a ekzému (Bornehag a kol., 2010; Jaakkola a kol., 2008; Kolarik a kol., 2008); dospelí muži - zníženie funkcie pľúc (Hoppin a kol., 2004) a metabolické poruchy, ako inzulínová rezistencia, vyšším obvodom pasu (Stahlhut a kol., 2007) a poruchami štítnej žľazy (Meeker a kol., 2007).

DINCH - vyrábaný pod značkou Hexamoll DINCH; novodobá náhrada za ftaláty (postupne od 2002; Kasper-Sonnenberg a kol., 2019; Wadey, 2013).

Výskyt/zdroje - vid' vyššie, špeciálne vyvinutý pre produkty, u ktorých sa predpokladá kontakt s organizmom človeka (hračky, obalové materiály potravín a kozmetiky, zdravotnícke pomôcky) (EFSA, 2006). Expozícia človeka - konzumácia kontaminovanej potravy (orálny príjem tvorí asi 90 % príjmu), menej požitím prachu (Kasper-Sonnenberg a kol., 2019). Vyšší pomer príjmu z prachu u malých detí, kvôli zníženým hygienickým návykom (tzv. príjem „z ruky do úst“) (Weiss a kol., 2018; Fromme a kol., 2016). Osud v organizme - po vstupe do organizmu podlieha rýchlej metabolizácii a vzniknuté metabolity sa vylučujú močom (Koch a kol., 2013; Silva a kol., 2012).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie: DINCH je relatívne novou chemickou zlúčeninou, údaje o možnom vplyve na zdravie ľudí sú pomerne obmedzené.

- **zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia** - zatiaľ nebola potvrdená významná schopnosť endokrinnnej disrupcie (Engel a kol., 2018; EFSA, 2006) ani reprodukčná či vývojová toxicita (EFSA, 2006); ženy - vzťah k nižším hladinám estradiolu (hl. u starších žien v porovnaní s mladšími), ale bez vplyvu na hrúbku steny - endometria, alebo počet dozrievajúcich oocytov (Mínguez-Alarcón a kol., 2016); nepotvrdilo sa zvýšené riziko predčasného pôrodu (Zhang a kol., 2020),
- **výsledky toxikologických štúdií na zvieratách** - väčšinou zamerané na vplyvy samotného DINCH, ale údaje týkajúce sa jeho primárnych a sekundárnych metabolitov nie sú k dispozícii takmer žiadne (Engel a kol., 2018):
 - prenatálna expozícia DINCH na zvieratách - nekonzistentné výsledky, čo sa týka produkcie testosterónu - vplyv na fyziológiu reprodukčných orgánov a hladinu testosterónu v postnatálnom období (Campioli a kol., 2017; Furr a kol., 2014) zníženie testosterónu nespozorovali,

- žiadna vývojová alebo reprodukčná toxicita, ani dvojgeneračnej štúdií (Council of the European Parliament, 2005) u potkanov a králikov,
- zmeny v koncentrácii glukózy v sére a vplyv na pečeň (Campioli a kol., 2017),
- vysoká expozícia potkanov - špecifická toxicita pre obličky (Campioli a kol., 2017; EFSA, 2006) a štítnu žľazu (Campioli a kol., 2017; Bhat a kol., 2014).
- **in vitro štúdie** - štúdiá zameraná na potenciálne endokrinné vlastnosti DINCH a jeho piatich metabolitov - DINCH nevykazoval endokrinnú aktivitu, ale jeho metabolity aktivovali všetky endokrinné receptory, ale len vo vysokých koncentráciách (asi o tri rady vyššie koncentrácie ako bývajú v ľudskom moči) (Engel a kol., 2018); DINCH je biologicky aktívny, ovplyvňuje gény zapojené do významných bunčných procesov, vrátane bunkového pohybu a detoxikácie (Nardelli a kol., 2015); cytotoxické účinky na myšie bunky (Eljezi a kol., 2017).

Napriek tomu, že sa súčasná expozícia ľudí DINCH považuje za bezpečnú, na základe rýchlo sa zvyšujúceho trendu produkcie, a teda aj spotreby DINCH (Kasper-Sonnenberg a kol., 2019; HBM4EU, 2018; BASF, 2014), je vhodná obozretnosť, keďže môžeme predpokladať zvyšujúcu sa expozíciu populácie. Toto potvrdzujú dáta ľudského biomonitoringu viacerých štátov Európy (Kasper-Sonnenberg a kol., 2019; Schütze a kol., 2015; Fromme a kol., 2016; Correia-sá a kol., 2017; Giovanoulis a kol., 2018), Austrálie (Gomez a kol., 2016) aj Ameriky (Silva a kol., 2019; Silva a kol., 2013). Zatiaľ boli vo všetkých menovaných štúdiách namerané expozície DINCH hlboko pod stanovenými bezpečnými expozičnými limity tolerovateľného denného príjmu (TDI), aj perorálnej referenčnej dávky (RfD) stanovenými Európskym úradom pre bezpečnosť potravín (ESFA) (EFSA, 2006; Bhat a kol., 2014).

PERZISTENTNÉ ORGANICKÉ ZLÚČENINY

Polychlórované bifenyly (PCB) -

Výskyt/zdroje - perzistentné lipofilné organochlórované zlúčeniny, rezistentné voči rozpadu, transport na veľké vzdialenosti a bioakumulácia; v minulosti široké uplatnenie v priemysle (hydraulické a dielektrické kvapaliny, plasty, laky, farby, adhezíva, transformátory, kondenzátory, spomaľovače horenia ...) (Okkerman a Van Der Putte, 2001). Následok - znečistenie životného prostredia. Od 70. rokov - produkcia postupne zakázaná a používanie regulované (Vondráček a kol., 2005; Howell a kol., 2008). Stále dochádza k produkcii tzv. nonlegacy PCBs, neúmyselne vytvárané ako produkty pri výrobe farieb a pigmentov (Hu a Hornbuckle, 2010; Rodenburg a kol., 2010; Grossman, 2013). V Československu - výroba PCB v chemickom závode Chemko Strážské (1959 - 1984); do roku 1989 sa PCB používali ako surovina pre výrobu ďalších produktov (Linderholm a kol., 2007; Park a kol., 2009; RECETOX, 2007). Expozícia človeka - hlavný zdroj - konzumácia kontaminovaných potravín (Feinberg a kol., 2011; Schechter a kol., 2010), inhalácia kontaminovaného vzduchu vo vonkajšom i vnútornom prostredí (Ludewig a kol., 2008; Persoon a kol., 2010). Prvá expozícia PCB - v prenatálnom období transportom cez placentu z tela matky a následne prostredníctvom konzumácie materského mlieka (Patayová a kol., 2013). Osud v organizme - bioakumulácia v tukovom tkanive (Okkerman a Van Der Putte, 2001; James, 2001).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **reprodukčné a vývojové účinky** - pokles počtu spermíí, spomalenie ich pohyblivosti, spontánne aborty, vývojové anomálie mužského pohlavného ústrojenstva (kryptorchizmus a hypospádia), zvýšený výskyt endometriózy (Yao a kol., 2017; Wigle a kol., 2008; Wolff a kol., 2008; Birnbaum, 2004); nízka pôrodná hmotnosť (Konishi a kol., 2009; Govarts a kol., 2012), zubné abnormality u detí (Jan a kol., 2007), vrodené vývojové vady (Boening, 1998),
- **ďalšie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia** - vplyv na štruktúru a funkciu štítnej žľazy, hladinu steroidných hormónov, inzulínu, melatonínu, vitamínu A (Langer a kol., 2008; Langer, 2010; Cooke a kol., 2001; Carpenter, 2006; Plíšková a kol., 2005; Svobodová a kol., 2009),
- **narušenie imunitného systému** (Nagayama a kol., 2007; Jusko a kol., 2012), atrofia týmusu (Park a kol., 2008),
- **cytotoxicita a karcinogenita** - od roku 2013 - skupina 1 - „karcinogénne pre človeka“ (IARC, 2013; Tan a kol., 2003; Michálek a Pavuk, 2008; Cooke a kol., 2001; Plíšková a kol., 2005; Svobodová a kol., 2009),
- **neurotoxicita** - negatívny vplyv na inteligenciu, správanie detí, pohybové zručnosti - predovšetkým expozícia v prenatalnej fáze vývinu; nižšie IQ, hyperaktivita, zmenšený rozsah pozornosti, poruchy čítania a znížené senzomotorické zručnosti (Winneke, 2011; Stewart a kol., 2008; Park a kol., 2010; Carpenter, 2006; Sonneborn a kol., 2008; Šovčíková a kol., 2015),
- **dermálna toxicita** - akútna vysoká expozícia - abnormality kože, nechťov, aj vlasov (Carpenter, 2006),
- **ototoxicita a sluchové zmeny** - poškodenie vonkajších vlásokových buniek slimáka vnútorného ucha, vyššia vnímavosť detí voči ďalším ototoxickým vplyvom, ako je hluk, ototoxické lieky a pod. (Fábelová a kol., 2019; Jusko a kol., 2014; Trnovec a kol., 2008; Trnovec a kol., 2010),
- **hepatotoxicita** (Carpenter, 2006),
- **nežiadúce kardiovaskulárne účinky** - ateroskleróza, hypertenzia a srdečné poruchy (Raffetti a kol., 2018; Carpenter, 2006),
- **diabetes mellitus a obezita** - vplyv na vývoj obezity, inzulínovej rezistencie, diabetu 2. typu (Gosh, 2014; Wang a kol., 2008).

Organochlórované pesticídy:

Kontaminácia životného prostredia vybranými pesticídmi je následkom ich cieľnej aplikácie, ale aj nesprávnej likvidácie, uskladnenia nebezpečných odpadov z tovární, alebo uvoľnenia vedľajších produktov z výrobného procesu do životného prostredia (Lam a kol., 2013). Všetky ďalej menované pesticídy majú bioakumulačný potenciál, perzistujú v životnom prostredí, prenášajú sa na veľké vzdialenosti a sú zaradené do kategórie POP (perzistentné organické polutanty) (Courdouan a kol., 2004).

DDT (dichlórdifenyiltrichlóretán) a DDE (dichlórodifenyldichlóroetylén)

Výskyt/zdroj - DDT bolo masovo využívané ako pesticíd a insekticíd, DDE je jeho významným metabolitom, ktorý má podobné vlastnosti. Po preukázaní nežiadúcich vplyvov na zdravie bola výroba DDT vo vyspelých krajinách zakázaná alebo významným spôsobom obmedzená (Rogan a Chen 2005), v krajinách tretieho sveta sa stále používa ako insekticíd

proti komárom prenášajúcich maláriu a týfus (National Toxicology Program, 2011; McGlynn a kol., 2008; UNEP, 2010). DDT je tiež opätovne uvoľňované do životného prostredia prostredníctvom topiacich sa ľadovcov, kde bolo v zamrznutom stave akumulované z dôb masívneho používania (Macdonald a kol., 2005; Ritter a kol., 2011). Expozícia človeka - konzumácia kontaminovanej potravy a v nízkej miere aj vody, inhalácia kontaminovaného vzduchu, prenatálna expozícia (schopné prechádzať placentou), skorá postnatálna expozícia materským mliekom (UNEP, 2010). Osud v organizme - odolné voči ľudskému metabolizmu (Thakur a Pathania, 2020), bioakumulácia v tukovom tkanive (Moldan, 2003) a aj v mozgu (Fleming a kol., 1994).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **metabolické poruchy** - dyslipidemia (Dirinck a kol., 2011), zvýšené riziko obezity a diabetu 2. typu (Cano-Sancho a kol., 2017; Lee a kol., 2014; Taylor a kol., 2013; Thayer a kol., 2012), zaradené medzi tzv. obezogény s identifikáciou prenatálneho obdobia ako najrizikovejšieho (Grün, Blumberg, 2006; La Merrill a Birnbaum, 2011).
- **reprodukčná a vývojová toxicita** - chronická expozícia môže ovplyvniť reprodukčné schopnosti - u mužov iniciovanie vzniku nemalígnych tumorov pohlavných orgánov (McGlynn a kol., 2008), zníženie počtu spermií a ich pohyblivosti (Aneck-Hahn a kol., 2007; Toft a kol., 2006; De Jager a kol., 2006; Jeng, 2014), u žien skracaie menštruačný cyklus (Windham a kol., 2005), zníženie plodnosť (Jirsová a kol., 2010; Venners a kol., 2005) a ovplyvňuje dĺžku laktácie (Windham a Fenster, 2008; Cal/EPA-OEHHA, 2016), narušuje vývoj embrya aj plodu (Cal/EPA-OEHHA 2016; Holoubek, 2002; Beard, 2006) a zvyšuje riziko predčasných pôrodov (Windham a Fenster, 2008). Prenatálna expozícia u chlapcov súvisí so vznikom kryptorchizmu, hypospádie a mikropenisu (Gaspari a kol., 2012; Jeng a kol., 2014), u dievčat s predčasnou pubertou (Ouyang a kol., 2005; Vasiliu a kol., 2004),
- **ďalšie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia** - (Piazza a kol., 2019; Diamanti-Kandarakis a kol., 2009) - ovplyvnenie produkcie hormónov štítnej žľazy a kôry nadobličiek (De Gregorio a kol., 2011; Picchiatti a kol., 2009; Rossi a kol., 2007; Scollon a kol., 2004), zmeny funkcií receptorov folikulostimulačného hormónu (Bernard a kol., 2007; Rossi a kol., 2007), ovplyvnenie hladín mužských pohlavných hormónov (Giwercman a kol., 2006), pôsobenie ako antiandrogén alebo xenoestrogén (Milla a kol., 2011; Thakur a Pathania, 2020; Munier a kol., 2016),
- **neurotoxicita** - zvýšenie šance vzniku neurodegeneratívnych chorôb, rozvoj Parkinsonovej a Alzheimerovej choroby (Okada a kol., 2008; Richardson a kol., 2014),
- **karcinogenita** - podľa IARC, DDT je klasifikované ako pravdepodobný karcinogén pre človeka (Cal/EPA-OEHHA, 2016; Loomis a kol., 2015); chronická expozícia môže u žien zvýšiť riziko vzniku rakoviny prsníka (Saintot a kol., 2003; Dasmahapatra a kol., 2001; Thakur a Pathania, 2020) a endometria (Hardell a kol., 2004), u chlapcov a mužov hepatocelulárneho karcinómu (Adeleye a kol., 2019),
- **respiračný trakt** - akútna expozícia veľkou dávkou má dlhodobé účinky na zníženie pľúcnych funkcií (Mikelová a kol., 2008), dlhodobá expozícia znižuje vitálnu kapacitu pľúc (Ye a kol., 2015), môže iniciovať vznik bronchiálnej astmy a chronickej bronchitídy (Hoppin a kol., 2008, 2009),

- **hepatotoxicita** - zvyšovanie hladín mastných kyselín v pečeni, zvýšená tvorba žlčových kameňov (Ji a kol., 2016),
- **kardiovaskulárne ochorenie** - môže prispievať k ischemickej chorobe srdca a infarktu myokardu (Ha a kol., 2007; Bertazzi a kol., 2001).

Hexachlórcyklohexán (HCH)

Výskyt/zdroj - fungicíd a insekticíd v poľnohospodárstve a v lesníctve na ochranu dreva, najčastejšie vyrábaný pod názvom Lindan (Willett a kol., 1998), vznikal aj v priemysle pri výrobe niektorých chlórovaných organických rozpúšťadiel (Li, 1999; Murthy a Manonmani, 2007). V rozvinutých krajinách je používanie v poľnohospodárstve zakázané, ale niektoré tretie krajiny ho stále používajú (Murthy a Manonmani, 2007). Expozícia človeka - konzumáciou kontaminovanej potravy (vrátane materského mlieka), požitím čiastočiek prachu a pôdy, vdychovaním kontaminovaného vzduchu, dermálne aj transplacentárne (Mostafalou a kol., 2017; Tsatsakis a kol., 2011). Osud v organizme - podlieha veľmi pomalej biodegradácii, bioakumuluje v tukovom tkanive. β -HCH opúšťa telo najpomalšie; α -HCH, δ -HCH a γ -HCH sa vylučujú z tela rýchlejšie močom, malé množstvá stolicou a vydychovaným vzduchom (Moldan, 2003; ATSDR, 2011).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **metabolické poruchy** - ovplyvňovanie hladín adiponektínu (Li a kol., 2016) a glukózy v krvi (Othman a kol., 2014) vedie k silnej inzulínovej rezistencii, dyslipidémii, (Lee a kol., 2014; Dirinck a kol., 2011), zvýšenému riziku obezity a diabetu (Gangemi a kol., 2016; Al-Othman a kol., 2014),
- **reprodukčná a vývojová toxicita** - spôsobuje reprodukčnú dysfunkciu prostredníctvom mutácií a modifikácií steroidogenézy, ovplyvňuje DNA spermii (Mehrpour a kol., 2014; Consales a kol., 2016; Lundin a kol., 2016; van den Dungen a kol., 2015), zvyšuje šancu predčasného pôrodu (Mustafa a kol., 2013),
- **ďalšie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia** - napodobňuje účinok estrogénov (Mrema a kol., 2013), znižuje schopnosť medzibunkovej komunikácie (Mrema a kol., 2013; van den Dungen a kol., 2015), ovplyvňuje hormóny štítnej žľazy (Alvarez a kol., 2005; Rossi a kol., 2017), môže ovplyvniť syntézu steroidov nadobličiek (Harvey a kol., 2007; Diamanti-Kandarakis a kol., 2009),
- **neurotoxicita** - podporuje mozgovú degeneráciu (Zaganas a kol., 2013), prispieva k neurónovej strate, ktorá charakterizuje Alzheimerovu chorobu (Malm a kol., 2016; Singh a kol., 2013), zvyšuje pravdepodobnosť postihnutia Parkinsonovou chorobou (Chhillar a kol., 2013; Baltazar a kol., 2014; Dardiotis a kol., 2013),
- **imunotoxicita** - imunosupresívne a imunoregulatívne účinky (Mokarizadeh a kol., 2015; Li, 1999), ovplyvňovanie hladín cytokínov (Gangemi, 2016; Fenga a kol., 2014),
- **karcinogenita a mutagenita** - podľa IARC (2018) klasifikovaný ako pravdepodobný karcinogén pre človeka, môže aktivovať alebo inak regulovať onkogény a gény potláčajúce nádory (Vakonaki a kol., 2013; Qaqisha a kol., 2016; Olivero-Verbel a kol., 2011),
- **hepatotoxicita** - ovplyvňovanie metabolizmu lipidov v pečeni (Ji a kol., 2016), vznik hepatocelulárnych uzlov, ktoré môžu vyústiť k fibróze až karcinómu pečene (Adeleye a kol., 2019).

- **nefrotoxicita** - skorá expozícia v detstve môže súvisieť s ľadvinovou disfunkciou (Adeleye a kol., 2019),
- **kardiovaskulárne ochorenie** - etiológia súvisiaca s hore uvedenou endokrinnou disrupciou a metabolickými poruchami (Gangemi a kol., 2016; Ha a kol., 2007), zvyšuje krvný tlak (Othman a kol., 2014).

Hexachlórbenzén (HCB)

Výskyt/zdroj - masívne sa používal ako fungicíd, po regulácii Štokholmským dohovorom slúži ako priemyselná chemikália a tiež je vedľajším produktom pri výrobe chlórovaných rozpúšťadiel (Palkovičová Murínová a kol., 2017; Bailey, 2001). Expozícia človeka - konzumáciou kontaminovanej potravy (vrátane materského mlieka), požitím čistočiek prachu a pôdy, vdychovaním kontaminovaného vzduchu, dermálnou cestou, transplacentárne (Mostafalou a kol., 2017; Tsatsakis a kol., 2011). Osud v organizme - bioakumuluje v tukovom tkanive, mimoriadne variabilný polčas eliminácie u mladých dospelých (Gallo a kol., 2015).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **metabolické poruchy** - vývoj metabolických ochorení prostredníctvom homeostázy inzulínu (Tang-Péronard a kol., 2015), narušenie glukoneogénnej reakcie (Grant a kol., 2014), zvýšené riziko obezity (Vafeiadi a kol., 2015), spôsobuje dedičné metabolické ochorenie porfýria, ktorého následkom je porucha tvorby hému (Starek-Świechowicz a kol., 2017),
- **neurotoxicita** - ovplyvnenie neurologického vývoja (ATSDR, 2015), podporuje mozgovú degeneráciu (Li, 1999; Zaganas a kol., 2013), zvyšuje pravdepodobnosť vzniku Parkinsonovej choroby (Baltazar a kol., 2014; Dardiotis a kol., 2013) a zvyšuje výskyt širokej škály neurologických symptómov (Casadó a kol., 2019; Starek-Świechowicz a kol., 2017),
- **imunotoxicita** - imunosupresívne účinky (Casadó a kol., 2019; Starek-Świechowicz a kol., 2017),
- **reprodukčná a vývojová toxicita** - spôsobuje reprodukčnú dysfunkciu (Mehrpour a kol., 2014; Consales a kol., 2016; Lundin a kol., 2016; van den Dungen a kol., 2015), u mužov znižuje kvalitu spermií (Specht a kol., 2015; Mehrpour a kol., 2014) a u žien počet folikulov (Kristensen a kol., 2016), zvyšuje šance spontánneho potratu (Jarrell a kol., 1998), skrátené dĺžky gestácie (Fenster a kol., 2006), ovplyvňuje prenatálne antropometrické parametre plodu (Ribas-Fito a kol., 2002) a súvisí aj s nízkou pôrodnou hmotnosťou (Schade a kol., 1998) a dĺžkou (ATSDR, 2015), ovplyvňuje i postnatálny rast (ATSDR, 2015; Valvi a kol., 2014), u chlapcov sa dáva do súvislosti s vznikom kryptorchizmu (ATSDR, 2015) a hypospadiu (Rignell-Hydbom a kol., 2012), ovplyvnenie kognitívneho vývoja (Kyriklaki a kol., 2016),
- **ďalšie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia** - znižuje schopnosť bunecnej komunikácie (Mrema a kol., 2013; van den Dungen a kol., 2015), má vplyv na AhR receptor (Starek-Świechowicz a kol., 2017; Reed a kol., 2007), ovplyvňuje objem štítnej žľazy a jej funkcie (Starek-Świechowicz a kol., 2017; Langer, 2010),

- **karcinogenita a mutagenita** - podľa IARC klasifikovaný ako pravdepodobný karcinogén pre človeka (ATSDR, 2015), zvyšuje mutagénny potenciál (Sala a kol., 1999),
- **hepatotoxicita** - systémové poškodenie pečene, hepatomegália (Casadó a kol., 2019; Reed a kol., 2007; ATSDR, 2015),
- **nefrotoxicita** - poškodenie funkcie obličkových buniek (Casadó a kol., 2019; Reed a kol., 2007),
- **systémové poškodenie kože a kostí** - fotosenzibilizácia a hyperpigmentácia kože, artrotické zmeny kostí (Reed a kol., 2007; Ruprich, 1999),
- **respiračné ochorenie** - prenatálna expozícia môže byť spojená s chronickým obštrukčným ochorením pľúc, ale nie s alergickou senzibilizáciou (Hansen a kol., 2016).

POLYCYKLICKÉ AROMATICKÉ UHLĽOVODÍKY (PAU) A HYDROXYPYRÉN:

PAU patria medzi skupinu látok uvádzaných v prioritnom zozname znečisťujúcich látok Európskej únie a Agentúry USA pre ochranu životného prostredia (USEPA) ((Directive 2004/107/ES); USEPA, 2005; WHO, 2010). Zaraďujú sa medzi perzistentné organické polutanty. Dlhodobo bez zmeny pretrvávajú v ŽP (hromadenie v pôde a vodných sedimentoch) majú schopnosť bioakumulácie v živých organizmoch (človek, zvieratá, rastliny).

Výskyt/zdroj - nedokonalé spaľovanie akýchkoľvek organických látok (horenie dreva, uhlia, odpadu, ropy), sú súčasťou automobilových emisií (najmä dieselové motory), nachádzajú sa v tabakovom dyme, vznikajú pri tepelnej úprave potravín (grilovanie, pečenie a údenie mäsa) (Hofmann a kol., 2013; Freire a kol., 2009). Na posúdenie expozície ľudí a hodnotenie metabolickej aktivácie sa využíva biomarker 1-hydroxypyren (1-OHP) v moči, ktorý sa vždy vyskytuje v zmesiach PAU (Kondraganti a kol., 2003; Wang a kol., 2007; Anyakora a kol., 2008; Li a kol., 2014). Expozícia človeka - dýchaním - sú súčasťou prachových častíc v ovzduší (intenzívna automobilová doprava), inhalácia tabakového dymu (aj pasívne fajčenie), dym pri grilovaní a kúrení krbom (Hofmann a kol., 2013; Freire a kol., 2009; Simko, 2002; Jongeneelen a kol., 2001); potravou - grilované, pripálené, vyprážené mäso; expozícia cez placentu (Rundle a kol., 2019); postnatálna materským mliekom (Acharya a kol., 2019; Pulkrabova a kol., 2016). Osud v organizme - bioakumulácia v tukovom tkanive (Pastor-Belda a kol., 2019; Acharya a kol., 2019).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **reprodukčná a vývojová toxicita** - u mužov aj žien, ako sú zmeny v kvalite spermií, testikulárne funkcie (Smith a kol. 2007; Bolden a kol., 2017), horšia životaschopnosť vajíčok a narušenie ich DNA, poškodenie vaječníkov, riziko vzniku syndrómu polycystických vaječníkov, celkové zníženie schopnosti reprodukcie, môže zvyšovať šancu spontánneho potratu či predčasného pôrodu (Bolden a kol., 2017; Rengarajan a kol., 2015). Prenatálna expozícia - novorodenecké antropometrické parametre (nižšia pôrodná hmotnosť, obvody hlavičky, ano-genitálni vzdialenosť) a gestačný vek (Huang a kol., 2020; Rengarajan a kol., 2015; Choi a kol., 2008), môže spôsobiť epigenetické zmeny (Hew a kol., 2015), zvyšuje šancu vzniku srdečných malformácií (Rengarajan

a kol., 2015), dáva sa do súvislosti s vyšším BMI v detstve (Rundle a kol., 2019; Rundle a kol., 2012),

- **d'alsie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia** - ovplyvnenie syntézy a sekrécie hormónov (Kubincova a kol., 2019), estrogénna i antiestrogénna aktivita (Kummer a kol., 2008; Santodonato a kol., 1997), ovplyvnenie hormonálnych regulátorov reprodukcie (luteinizačný hormón, hormón stimulujúci folikuly a hormón uvoľňujúci gonadotropín) (Bolden a kol., 2017). Prenatálna expozícia môže súvisieť s hladinami anti-Müllerianového hormónu, kľúčového pre diferenciáciu rastu a folikulogézu (Huang a kol., 2020),
- **karcinogenita, mutagenita a genotoxicita** - IARC klasifikovala niektoré PAU ako karcinogén pre človeka (skupina č. 1) (Hofmann a kol., 2013; IARC, 1983), inhalačná expozícia zvyšuje riziko rakoviny pľúc (DeMarini, 2004; Eom a kol., 2013; Osgood a kol., 2013; Tsay a kol., 2013), tráviaceho traktu (pažerák, hrubé črevo), pankreasu, močového mechúra a kože (Yu, 2002; Rajpara a kol., 2017), expozícia žien sa dáva do súvislosti so zvýšenou denzitou prsníku nameranou mamografom (Rundle a kol., 2000) a rizikom vzniku rakoviny prsníka (Terry, 2019; Wenger a kol., 2009) a vaječníkov (Klein a kol., 2006; Wang a kol., 2003; Wang kol., 2005), dermálna expozícia vedie k oxidácii a štiepeniu DNA (Yu, 2002; Yan a kol., 2004),
- **karcinogenita** - IARC klasifikovala PAU ako karcinogén pre človeka (skupina č. 1) (Hofmann a kol., 2013; IARC, 1983), inhalačná expozícia zvyšuje riziko rakoviny pľúc (DeMarini, 2004; Eom a kol., 2013; Osgood a kol., 2013; Tsay a kol., 2013) a tráviaceho traktu alebo kože,
- **alergické ochorenia** - súvislosť medzi expozíciou detí PAU a vývojom atopie (Hew a kol., 2015), alergických ochorení (Miller a kol., 2010; Mizutani a kol., 2007), autoimunity (Miller a kol., 2010; Abdel-Shafy a Mansour, 2016) a astmatickými exacerbáciami (Miller a kol., 2010; Kim a kol., 2013; Gale a kol., 2012; Jung a kol., 2012),
- **choroby respiračného traktu** - u detí súvislosť s rôznorodými symptómami porúch dýchacieho systému (Madureira a kol., 2015; Perera a kol., 2014), inhalačná expozícia detí i dospelých ovplyvňuje pľúcne funkcie, ich objem a vitálnu kapacitu (Hou a kol., 2020),
- **imunotoxicita** - orálna expozícia sa dáva do súvislosti s poruchami imunitného systému (Knuckles a kol., 2001; Gale a kol., 2012; Miller a kol., 2010) ako je napr. inhibícia vývoja a supresia B a T buniek, zmena produkcie cytokínov (Burchiel a Luster, 2001; Burchiel a Gao, 2014; Rengarajan a kol., 2015). Za špecifických okolností môže imunotoxicita vyústiť k vyvinutiu nádorov (Abdel-Shafy a Mansour, 2016),
- **neurotoxicita** - vysoká prenatálna expozícia PAU môže ovplyvniť správanie detí, dáva sa do súvislosti s rôznorodými zmenami neurologického vývoja - znížením množstva bielej hmoty v ľavej hemisfére čo má za následok zníženie inteligenčného kvocientu, s poruchami pozornosti a hyperaktivitou (Sram a kol., 2017; Perera a kol., 2009; Perera a kol., 2014; Rengarajan a kol., 2015),
- **kardiovaskulárny systém** - expozícia detí PAU môže spôsobiť pediatrickú prehypertenziu a arteriálnu vaskulárnu dysfunkciu (Kelishadi a kol., 2011),
- **pohybový aparát** - štrukturálne a funkčné zmeny v kostnej dreni, ktoré ovplyvňujú hematopoézu (Hrudkova a kol., 2004), v súvislosti s ďalšími determinantmi môže

expozícia PAH urýchliť degeneráciu kostnej hmoty a viesť k osteoporóze (Duan a kol., 2018).

Dizajn implementácie navrhovaného postupu HBM v praxi:

Cieľové skupiny:

- tehotné ženy v prvom trimestri gravidity (počet pôrodov v SR v roku 2020 - 56 830 detí; zdroj: Štatistický úrad SR),
- deti vo veku 11 rokov počas preventívnej prehliadky (počet 11-ročných detí v SR v roku 2020 - 58 404; zdroj: Štatistický úrad SR).

Veľkosť súboru:

- tehotné ženy v prvom trimestri gravidity - pilotná fáza: 160 žien v SR (20/kraj, 8 krajov); plná implementácia: 800 žien v SR (100/kraj, 8 krajov),
- deti vo veku 11 rokov počas preventívnej prehliadky - pilotná fáza: 160 11-ročných detí v SR (20/kraj, 8 krajov); plná implementácia: 800 11-ročných detí v SR (100/kraj, 8 krajov).

Biologický materiál: plná krv, krvné sérum a moč.

Chemické látky navrhované pre HBM: toxické kovy (olovo, ortuť, kadmium, arzén, chróm a nikel), polychlórované bifenyly, organochlórované pesticídy, ftaláty a DINCH, polycyklické aromatické uhľovodíky (1-hydroxypyren).

Inštitúcie zodpovedné za chemické analýzy v rámci národného HBM:

- Toxické kovy (krv a moč) - ÚVZ SR.
- PCB a organochlórované pesticídy (krvné sérum) - SZU.
- 1-hydroxypyren (moč) - RÚVZ BB.
- Ftaláty (moč) - UKF Nitra.
- DINCH (moč) - PriF UK.

Predbežná logistika zavedenia HBM na národnej úrovni:

- zvyšovanie zdravotnej gramotnosti v oblasti HBM prostredníctvom médií - zamerané na obyvateľov a odbornú verejnosť,
- príprava sprievodných dokumentov (informovaný súhlas, dotazník so základnými demografickými údajmi, štandardné operačné postupy pre odber, spracovanie a uskladnenie biologického materiálu, sprievodné listy k biologickému materiálu),
- príprava laboratórneho materiálu na odber, spracovanie a uskladnenie biologických vzoriek,
- oslovenie a nábor tehotných žien prostredníctvom regionálnych gynekológov,
- nábor 11-ročných detí prostredníctvom regionálnych všeobecných lekárov pre deti a dorast,
- odber biologického materiálu - moč a krv,
- spracovanie biologického materiálu (aliquotovanie vzoriek moču a krvi, centrifugácia krvi s cieľom získať krvné sérum) a jeho uskladnenie v mraziacich zariadeniach

- v regionálnych biochemických laboratóriách,
- odvoz biologického materiálu do príslušných analytických laboratórií,
- štatistické spracovanie údajov z chemických analýz,
- zhodnotenie výsledkov HBM a ich prezentácia/diseminácia.

Materiálovo-technické zabezpečenie:

Regionálne biochemické laboratóriá

Laboratórium pre analýzu toxických kovov

Laboratórium pre analýzu PCB a OCP

Laboratórium pre analýzu 1-hydroxypyrenu

Laboratórium pre analýzu ftalátov

Laboratórium pre analýzu DINCH

- Odberový sterilný materiál a drobné zariadenia a pomôcky nevyhnutné k odberom biologického materiálu. Mrazničky pre uskladnenie biologického materiálu (minimálne do -20°C). Chladiace boxy na prevoz biologického materiálu.
- Analytické prístroje na stanovenie toxických zlúčenín: kvapalinová chromatografia (HPLC) a plynová chromatografia (HRGC) v spojení s hmotnostnou spektrometriou (HRMS, MS/MS), HPLC s fluorescenčnou detekciou, hmotnostná spektrometria s indukčne viazanou plazmou (ICP/MS) a iné.
- Laboratórne zariadenia a pomôcky vrátane spotrebného tovaru a náhradných súčiastok a technických plynov.
- Laboratórne sklo, laboratórny spotrebný materiál a chemikálie na spracovanie vzoriek.
- Certifikované referenčné materiály, interné referenčné materiály, enzýmy (napr. β -glukuronidáza) a iné.
- Počítačové vybavenie vrátane softvéru na obsluhu prístrojov a zariadení, vyhodnotenie analýz a štatistické spracovanie výsledkov.
- Osobné ochranné pracovné pomôcky (OOPP) nevyhnutné na všetkých úrovniach práce s biologickým (potenciálne infekčným) materiálom.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu by mala prebehnúť najneskôr po roku po vykonaní pilotnej fázy národného HBM.

Literatúra

1. Alosman M a kol.: Exposure routes and health effects of heavy metals on children. Review. *Biometals*, 32, 2019, 563-573.
2. Angerer J a kol.: Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health*, 2014 (2011): 348-360
3. Angerer J a kol.: Human biomonitoring: State of the art. *Int J Hyg Environ Health*, 210, 2007: 201-228
4. Bearer CF.: How are children different from adults? *Environ Health Perspect*, 103 (Suppl. 6), 1995: 7-12
5. Benjamin S a kol.: Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J Hazardous Materials*, 340, 2017:360-383
6. Buha A a kol.: Overview of Cadmium Thyroid Disrupting Effects and Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 2018, 1501; doi:10.3390/ijms19051501
7. Delvaux I a kol.: Prenatal exposure to environmental contaminants and body composition at age 7-9 years. *Environ Research*, 132, 2017:24-32
8. Environmental Protection Agency (EPA): Guidelines for human exposure assessment. Risk Assessment Forum, US EPA, 2019, 223 strán
9. Eštoková M.: Ľudský biomonitoring ako súčasť prevencie. Newsletter Prevencie, jún 2020, 2-4.

10. Exley K a kol.: Pilot study testing a European human biomonitoring framework for biomarkers of chemical exposure in children and their mothers: experiences in the UK. *Environ Sci Pollut Res*, 22, 2015: 15821-15834
11. Forns J a kol.: Perfluoroalkyl substances measured in breast milk and child neuropsychological development in a Norwegian birth cohort study. *Environ Int.*, 83, 2015:176-182
12. Ganzleben C a kol.: Human biomonitoring as a tool to support chemicals regulation in the European Union. *Int J Hyg Environ Health* 2020, 2017: 94-97.
13. Hertz-Picciotto I a kol.: Prenatal exposures to persistent and non-persistent organic compounds and effects on immune system development. *Basic & Clin Pharmacol & Toxicol*, 102, 2008:146-154
14. Choi J a kol.: Identification of exposure to environmental chemicals in children and older adults using human biomonitoring data sorted by age: Results from a literature review. *Int J Hyg Environ Health*, 220, 2017: 282-298.
15. IARC. 2013. Agents classified by the IARC monographs. In *IARC monographs*. [online]. 2013, roč. 1-111. [cit. 2014-10-11]. Dostupné na internetu: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
16. Iszatt N a kol.: Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and infant growth A pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environ Health Perspect*, 123, 2015:760-736
17. Jusko TA a kol.: A birth cohort study of maternal and infant serum PCB-153 and DDE concentrations and responses to infant tuberculosis vaccination. *Environ Health Perspect*, 124, 2016:813-821
18. Jusko TA a kol.: Demographic, reproductive and dietary determinants of PFOS and PFOA concentrations in human colostrum. *Environ Sci Technol.*, 5, 2016:152-162
19. Lancz K a kol.: Duration of breastfeeding and serum PCB153 concentrations in children. *Environ Research*, 136, 2015:35-39
20. Landrigan PJ a kol.: Children's Health and the Environment: A new Agenda for Prevention Research. *Environ Health Perspect* 106, 1998, Suppl. 3
21. Landrigan PJ a kol.: Children's Health and the Environment: Public Health Issues and Challenges for Risk Assessment. *Environ Health Perspect*, 112, 2004: 257-265
22. Langer P a kol.: Possible effects of persistent organochlorinated pollutants cocktail on thyroid hormone levels and pituitary—thyroid interrelations. *Chemosphere*, 70, 2007: 110-118
23. Li, YF.: Global technical hexachlorocyclohexane usage and its contamination consequences in the environment: from 1948 to 1997. In *The Science of The Total Environment*. ISSN 0048-9697, 1999, roč. 232, č. 3, s. 121-158
24. Lind PM a Lind L.: Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia*, 61, 2018: 1495-1502
25. Newbold RR.: Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Review. Hormones*, 9, 2010, 206-217
26. Nordkap L a kol.: Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: Semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Molec Cell Endocrinology*, 355, 2012:221-230.
27. Palkovičová Murínová a kol.: PCB exposure and cochlear function at age 6 years. *Environ Research*, 151, 2016:428-435
28. Palkovičová Murínová E a kol.: Partitioning of hexachlorobenzene between human milk and blood lipid. *Environ Pollution*, 229, 2017:994-999
29. Pan IJ a kol.: Lactational exposure to polychlorinated biphenyls, Dichlorodiphenyltrichloroethane, and dichlorodiphenyldichloroethylene and infant neurodevelopment: An analysis of the pregnancy, infection and nutrition babies study. *Environ Health Perspect*, 117, 2009: 488-494
30. Park HY a kol.: Exposure to OH-PCBs in the prenatal period and subsequent neurodevelopment in eastern Slovakia. *Environ Health Perspect*, 117, 2009:1600-1606
31. Park HY a kol.: Prenatal PCB exposure and thymus size at birth in neonates in eastern Slovakia. *Environ Health Perspect*, 114, 2008:104-109
32. Patayová H a kol.: Anthropometric, socioeconomic, and maternal health determinants of placental transfer of organochlorine compounds. *Environ Sci Pollut Res*, 20, 2013:8557-8566
33. Piazza MJ, Urbanetz AA.: Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women's reproductive healths. *Review. JBRA Assisted Reproduction*, 23, 2019:154-164
34. Quagliariello V a kol.: Metabolic syndrome, endocrine disruptors and prostate cancer associations: biochemical and pathophysiological evidences. *Oncotarget*, 8, 2017:30606-30616.
35. Reynders H a kol.: The added value of a surveillance human biomonitoring program: The case of FLEHS in FLANDERS (Belgium). *Int J Hyg Environ Health* 220, 2017: 46-54
36. Rodgers KM a kol.: Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res*, 160, 2018: 152-182
37. Rogan WJ a Ragan NB.: Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Pediatrics*, 112, 2003:247-252
38. Sharma BM a kol.: An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 19669 to 2015 and their associations with health effects. *Review. Environ Internat* 125, 2019, 300-319
39. Schulz C a kol.: Twenty years of the German Environmental Survey GerES: Human biomonitoring - Temporal and spatial differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health*, 210, 2007: 271-297
40. Sifakis S a kol.: Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Tox Pharmacol.*, 51, 2017: 56-70.
41. Soechitram SD a kol.: Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environ Health Perspect*, 112, 2004:1208-1212
42. Song Y a kol.: Endocrine-disrupting Chemicals, Risk of Type 2 Diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*, 8, 2016, 516-532
43. Šovčíková E a kol.: Simple reaction time in 8-9-year old children environmentally exposed to PCBs. *NeuroTox*, 51, 2015:138-144
44. Tang-Péronard JL a kol.: Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: A review. *Obesity reviews*, 2011

45. Tang-Péronard JL a kol.: Prenatal exposure to persistent organic pollutants is associated with high insulin levels in 5-year-old girls. *Environ Research*, 142, 2015, 407-413
46. Trasande L a kol.: Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 2015, 4:1245-1255
47. Ulbrich B a Stahlmann R.: Developmental toxicity of PCBs: a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol*, 78, 2004:252-268
48. Veiga-Lopez A a kol.: Obesogenic endocrine disrupting chemicals: Identifying knowledge gaps. *Trends in Endocrinology and metabolism*, 29, 2018, 9: 607-625
49. World Health Organization (WHO), 2010. Children's exposure to mercury compounds. Geneva.
50. Yu Z a kol.: Comparison of organochlorine compound concentrations in colostrum and mature milk. *Chemosphere*, 66, 2007:1012-1018
51. Zhang X a kol.: Transplacental transfer characteristics of organochlorine pesticides in paired maternal and cord sera, and placentas and possible influencing factors. *Environ Pollution*, 233, 2018: 446-454
52. Zlatnik MG.: Endocrine-Disrupting Chemicals and Reproductive Health. *J Midwifery Womens Health*, 61, 2016, 442-455
53. <https://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2017/06/sixth-ministerial-conference-on-environment-and-health/documentation/declaration-of-the-sixth-ministerial-conference-on-environment-and-health>

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento preventívny postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. júla 2022.

Vladimír Lengvarký
minister zdravotníctva SR

Príloha č. 1 - Prehľad HBM v Európe

NEMECKO

2 základné zložky:

GerES = German Environmental Surveys

= reprezentatívna vzorka populácie (vek, pohlavie, veľkosť komunity a región) zameraná na expozíciu chemickým látkam a jej zdroje.

= opakované prierezové štúdie, odber biologického materiálu spojený s rozsiahlym dotazníkom „National Health Interview and Examination Survey“ reprezentatívny národný systém surveillance environmentálneho zdravia populácie.

= vhodné aj na dokumentovanie regionálnych rozdielov v expozícii populácie.

Pre hodnotenie časových trendov expozície je dôležité udržiavať dizajn HBM bez zmien. Nové výsledky a hypotézy ale môžu vyžadovať špecifické zmeny dizajnu = pridanie/úprava otázok v dotazníku, úprava rozsahu analyzovaných chemických látok, testovacích metód a pod. (napr. zistenie, že vzorky ľudských vlasov, nie sú okrem analýz MeHg vhodné na hodnotenie individuálnej expozície ťažkým kovom a stopovým prvkom GerES III a IV už neobsahuje analýzy vlasov).

ESB = Environmental Specimen Bank

= krv a moč každoročne od študentov 4 univerzitných miest, 60 mužov a 60 žien.

- GerES I: 25 - 69 rokov, 1985/1986, N = 2 731 (Západné Nemecko).
- GerES II: Západné Nemecko West 1990/1991 (GerES IIa; N = cca. 2900) a rozšírené na bývalé Východné Nemecko 1991/1992 (GerES IIb; N = cca. 2000) + deti staršie ako 5 rokov.
- GerES III: 1998, zamerané na dospelých rôznych vekových skupín (N = 4822).
- GerES IV: 2003 - 2006; špecificky deti 3 - 14 ročné (N = 1790) + doplnenie otázok o zdravotnom stave detí.
- GerES V: deti a adolescent (3 - 17 rokov).

Výber chemických látok založený na nasledovnom:

- dostupné údaje o výskyte a pohybe chemickej látky v životnom prostredí,
- dostupnosť analytickej metódy a možnosť jej použitia na veľkom počte vzoriek,
- dostupné údaje o možnom zdravotnom riziku z expozície (neurotoxicita, karcinogenita, všadeprítomnosť, perzistencia a akumulácia v prostredí).

Hlavné nástroje GerES:

- a) ľudský biomonitoring vo vzorkách krvi a moču,
- b) monitorovanie domáceho prostredia (voda, ovzdušie, prach),
- c) zber informácií o cestách expozície a možných determinatoch expozície (socioekonomický status, demografické dáta, stravovanie, expozícia k fajčeniu a alkoholu, podmienky bývania) + neskôr doplnené o otázky zamerané na zdravotný stav.

Využitie dát

1. Stanovenie referenčných hodnôt pre populáciu

= štatistickým odvodením z hodnôt reprezentatívnej vzorky populácie.

= 95 % CI pre 95 %-il.

Umožňujú porovnanie hodnôt expozície jedincov, alebo populačných podskupín s expozíciou celej populácie.

2. Stanovenie hodnôt HBM I a HBM II:

= limitné hodnoty expozície vo vzťahu k zdraviu.

HBM I - prahová hodnota, pod ktorou sa na základe aktuálnych vedomostí neočakáva riziko negatívnych dopadov na zdravie človeka.

Medzi HBM I a II - negatívne dopady nemôžeme vylúčiť s dostatočnou istotou, preto sa odporúča zistiť, čo je dôvodom zvýšených koncentrácií a či je možné tie zdroje eliminovať.

HBM II = tzv. intervenčná hladina.

Hodnoty expozície > HBM II - možnosť zvýšeného rizika negatívnych dopadov na zdravie a nevyhnutnosť okamžitej redukcie expozície.

Table 2. Analytes in blood, urine, and scalp hair in human biomonitoring samples in GerESs I–IV

	GerES I 1985/1986	GerES II 1990/1992	GerES III 1998	GerES IV 2003/2006
<i>Whole blood</i>				
Pb	X	X	X	X
Cd	X	X	X	X
Hg	X	X	X	X
Cu	X	X	—	—
PCB 138, 153, 180	—	—	X	X ^a
DDE	—	—	X	X
HCB	—	—	X	X
α -, β -, γ -HCH	—	—	X	X
IgE ^b	—	—	—	X
FEP	—	Children	—	—
<i>Morning urine</i>				
Creatinine	X	X	X	X
As	X	X	X	X
Cd	X	X	X	X
Hg	X	X	X	X
Cr	X	X	—	—
Cu	X	X	—	—
Ni	—	—	—	X
U	—	—	—	X
PCP	X	X	X	X
Further chlorophenols ^c	—	—	X	X
Pd	—	—	X	—
Pt	—	—	X	—
Au	—	—	X	—
Ir	—	—	X	—
Nicotine/cotinine	—	X	X	X
Stress hormones ^d	—	—	—	X
<i>Metabolites of</i>				
PAH ^e	—	X	X	X
Pyrethroides ^f	—	—	X	X
Organophosphorus compounds ^g	—	—	—	X
DEHP ^h	—	—	—	X ⁱ
<i>Scalp hair</i>				
Elements ^j	X	X ^k	—	—
Nicotine/cotinine	—	X	—	—

^aAlso PCB 28, 52, 101.

GerES V: + nasledovné:

Table 5
Human-Biomonitoring (HBM) values for blood and/or urine.

Analyte and sample material	Population groups	HBM I value	HBM II value
Sum of Hexamol [®] /DINCH [®] metabolites	Children	3,0 mg/l	/
OH-MINCH and cx-MINCH in urine [2015]	Adults	4,5 mg/l	/
Sum of DPHP metabolites	Children	1,0 mg/l	/
OH-MPHP and oxo-MPHP in urine [2015]	Adults	1,5 mg/l	/
Hexabromcyclododecane (HBCDD) [2015]	General population	0,3 µg/g lipid or 1,6 µg/l blood plasma	/
2-Mercaptobenzothiazole (2-MBT) in urine [2015]	Children	4,5 mg/l	/
	Adults	7,0 mg/l	/
Sum of N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP)-metabolites	Children	10 mg/l	30 mg/l
5-Hydroxy-NMP and 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid in urine [2015]	Adults	15 mg/l	50 mg/l
Sum of N-Ethyl-2-pyrrolidone (NEP)- metabolites	Children	10 mg/l	25 mg/l
5-HNEP und 2-HESI in urine [2015]	Adults	15 mg/l	40 mg/l
4-MBC metabolites 3-4CBC and 3-4CBHC in urine [2016]	Children	0,3 mg/l	/
	Adults	0,5 mg/l	/

Referencie:

<https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-surveys>

Schulz C a kol.: Twenty years of the German Environmental Survey GerES: Human biomonitoring - Temporal and spatial differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health*, 210, 2007: 271-297

Schulz C a kol.: Update on the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*, 215 (2011) 26-35

Kolossa-Gehring M a kol.: Environmental surveys, specimen bank and health related environmental monitoring in Germany. *Int J Hyg Environ Health*, 215 (2012), 120-126

Angerer J a kol.: Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health*, 2014 (2011): 348-360

Kolossa-Gehring M a kol.: New human biomonitoring methods for chemicals of concern-the German approach to enhance relevance. *Int J Hyg Environ Health* 220, 2017, 103-112

Leng G and Gries W.: New specific and sensitive biomonitoring methods for chemicals of emerging health relevance. *Int J Hyg Environ Health*, 220, 2017, 113-122

BELGICKO/FLÁMSKO:

FLEHS I (2002 - 2006)

- 8 regiónov Flámska, rozličné environmentálne charakteristiky: 2 urbanizované oblasti, 4 priemyselné oblasti, 1 oblasť s intenzívnym pestovaním ovocia, 1 oblasť menej obývaná bez registrovaných emisií,
- cca. 22 % plochy Flámska a 20 % populácie,
- **3 vekové kategórie: novorodenci a ich matky (n = 1196), 14 - 15r (n = 1679) a 50 - 65r (n = 1583),**
- viac ako 4400 účastníkov - 200 účastníkov na každú oblasť,
- inklúzne kritériá - pobyt na území aspoň 5 rokov,
- **tradičné polutanty: Cd, Pb, DL-compounds, HCB, PCBs, p,p'-DDE, PAH's, benzén,**
- výstup: zistenie, že ľudia žijúci v rôznom prostredí majú rôznu expozíciu polutantom, následne tvorba a úprava environmentálnych politík na základe regionálnych potrieb.

FLEHS II (2007 - 2011)

- cieľ: distribúcia expozície polutantom u reprezentatívnej vzorky flámskej populácie + vytvorenie referenčných hodnôt pre populáciu (časový trend a geografické porovnanie),
- účastníci z 5 flámskych regiónov, vybraní proporčne k hustote obyvateľov,
- nábor 1 rok (sezonalita),
- inklúzne kritéria: min. 10r žijúci vo Flámsku, informovaný súhlas, spôsobilý vyplniť rozsiahly dotazník v holandčine, u novorodencov aj dobrý zdravotný stav matky a dieťaťa,
- **novorodenci (N = 255)** = informácia o expozícii na začiatku života, s možnosťou sledovať dopad tejto expozície na zdravotný stav jedincov neskôr v živote,
- **adolescenti (N = 210)** = obraz aktuálnej expozície počas dospievania, bez rušivých vplyvov, napr. pracovnej expozície, dochádzania do práce, sťahovania a pod.,
- **mladí dospelí (20 - 40 r.; N = 204)** = vek charakteristický zakladaním rodiny (deti!), expozícia dôležitá vo vzťahu k potomkom,
- veľkosť vzorky (cca. 650) vypočítaná na základe FLEHS I,
- vzorky + dotazníky:
 - novorodenci - krv matky, vlasy, pupočníková krv,
 - adolescenti - prvý ranný moč, krv, vlasy, výška, hmotnosť + počítačový test,
 - dospelí - prvý ranný moč, krv, výška, hmotnosť.

FLEHS III (2012 - 2015)

- 3 vekové kategórie: novorodenci a ich matky (n = 281), 14 - 15r (n = 208) a 50 - 65r (n = 209),
- analýzy tak ako pri FLEHS II + PCB 138, 153 a 180, p, p'-DDE, HCB v sére aj u dospelých.

FLEHS - Použitie sloganu „**Čo si so sebou nesiete?**“ („**What are you carrying with you?**“)

Overview of exposure biomarkers in three age groups (FLEHS II 2007-2011).

	Newborns/mothers	Adolescents (14–15 yrs)	Adults (20–40 yrs)
Exposure markers – individual samples	<p><i>Cordblood:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metals (Pb, Cd, Mn, Cu, Ti, As) - Persistent chlorinated compounds (PCBs, p,p'-DDE, HCB, Calux) - Persistent brominated pollutants (BDE28,47,99,100,153,154,183,209, HBCD, TBBPA) - Perfluorocompounds (PFOS, PFOA) - Personal hygiene products (triclosan) <p><i>Maternal blood:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metals (Pb, Cd, Mn, Cu, Ti, As) <p><i>Maternal hair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metals (Hg, MeHg) 	<p><i>Blood:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metals (Pb, Cd, Mn, Cu, Ti, As) - Persistent chlorinated compounds (PCBs, p,p'-DDE, HCB, Calux) - Persistent brominated pollutants (BDE28,47,99,100,153,154,183,209, HBCD, TBBPA) - Personal hygiene products: musks galaxolide, tonalide <p><i>Urine:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metals (As, TRA) - PAHs (1-hydroxypyrene) - Benzene (t,t'-muconic acid) - Phthalates: MEHP, MEHHP, MEOHP, MNBP, MBzP - Bisphenol A - Organophosphate pesticides: DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP - Para dichlorobenzene: 2,5-DCP - Triclosan - Cotinine - Paraben metabolite: HBA <p><i>Hair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metals (Hg, MeHg) 	<p><i>Urine:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metals (Cd, As, TRA) - PAHs (1-hydroxypyrene) - Benzene (t,t'-muconic acid) - Phthalates: MEHP, MEHHP, MEOHP, MNBP, MBzP - Organophosphate pesticides: DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP - Para dichlorobenzene: 2,5-DCP - Paraben metabolite: HBA <p><i>Blood:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cotinine - Perfluorocompounds (PFOS, PFOA)
Exposure markers – pooled samples	<p><i>Cordblood:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Personal hygiene products (parabens, UV-screens) 	<p><i>Urine:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - PAHs (BaP-tetrol, 1-en 2-naphtol) - Herbicide: 2,4-D, Carbamate pest: ETU, - Fungicides: 3,5-DCA, 3,4-DCA, DCPU, DCPMU - Pyrethroids: 3-BPA, FPBA <p><i>Blood:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - UV-screens: BP-3, DHB, DHMB, THB, HMS, DABI, 4-MBC 	<p><i>Urine:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - PAHs (BaP-tetrol, 1-en 2-naphtol) - Herbicide: 2,4-D, Carbamate pest: ETU, - Fungicides: 3,5-DCA, 3,4-DCA, DCPU, DCPMU - Pyrethroids: 3-BPA, FPBA <p><i>Blood:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - UV-screens: BP-3, DHB, DHMB, THB, HMS, DABI, 4-MBC

Referencie:

- Schoeters G a kol.: Concept of the Flemish human biomonitoring programme. *Int J Hyg Environ Health* 215, 2012: 102-108
- Schoeters G a kol.: The Flemish Environment and Health Study (FLEHS) - Second Survey (2007-2011): Establishing Reference Values for Biomarkers of Exposure in the Flemish Population. *Issues in Toxicology, Biomarkers and Human Biomonitoring*, vol. 1, 9, 2012, 135-165
- Smolders R a kol.: Key aspects of a Flemish system to safeguard public health interests in case of chemical release incidents. *Tox Letters* 231, 2014:315-323
- Schoeters G a kol.: Three cycles of human biomonitoring in Flanders - Time trends observed in the Flemish Environment and Health Study. *Int J Hyg Environ Health* 220, 2017: 36-45
- Reynders H a kol.: The added value of a surveillance human biomonitoring program: The case of FLEHS in FLANDERS (Belgium). *Int J Hyg Environ Health* 220, 2017: 46-54
- Remy S a kol.: Intelligence gain and social cost savings attributable to environmental lead exposure reduction strategies since the year 2000 in Flanders, Belgium. *Environ Health*, 2019, 18, :113
- Colles A a kol.: Perfluorinated substances in the Flemish population (Belgium): Levels and determinants of variability in exposure. *Chemosphere*, 242, 2020

FRANCÚZSKO:

Národný program ľudského biomonitoringu vznikol v r. 2010 a tvoria ho 2 prierezo­vé štúdie:

- perinatálna zložka založená na výbere tehotných žien z kohorty **Elfe** (2011),
- prierezo­vá štúdia všeobecnej populácie spojená so zdravotnými vyšetreniami a s výživovou zložkou - **Esteban** (2014 - 2016).

ELFE (2011)

- hlavným cieľom bolo opísať koncentrácie prioritných biomarkerov u tehotných žien, ktoré rodili v kontinentálnom Francúzsku v roku 2011,
- ďalšie ciele: porovnanie koncentrácií biomarkerov s už realizovanými štúdiami vo Francúzsku a zahraničí a s dostupnými referenčnými hodnotami HBM a identifikovať a ak je to možné, aj kvantifikovať determinanty expozície,
- náhodný výber matiek v kohorte ELFE (celá kohorta má 18 000 detí),
- nábor 211 pôrodníc - pokrytie regiónov pre zabezpečenie reprezentatívnej vzorky populácie,
- nábor prebiehal v 3 obdobiach (každý interval trval 1 týždeň) - leto, jeseň, zima, aby bola pokrytá sezónna variabilita expozície chemickým látkam (napr. pesticídy),
- kritériá pre zaradenie: vek nad 18r a gestačný vek dieťaťa 33 týždňov a viac, informovaný súhlas,
- pre každý analyzovaný biomarker bola vybraná podskupina matiek, ktoré mali k dispozícii aspoň jednu biologickú vzorku,
- odber biologických vzoriek pri pôrode:
 - moč (pri prijatí do pôrodnice),
 - krv a pupočníková krv (pri pôrode),
 - vlasy (prvé dni po pôrode).
- komplexný proces prioritizácie výberu chemických látok.

ESTEBAN (2014 - 2016)

- prierezo­vá štúdia populácie vo veku od 6 do 74 rokov, žijúcej v kontinentálnom Francúzsku v období rokov 2014 - 2016,
- zúčastnilo sa 2503 dospelých (18 - 74 rokov) a 1104 detí (6 - 17 rokov),
- účastníci boli náhodne vybraní z celého územia Francúzska, nábor prebehol telefonicky,
- účastníci podpísali informovaný súhlas a vyplnili dotazníky, týkajúce sa zdravia, výživy, chemickej expozície a sociálno-demografických charakteristík,
- zdravotné vyšetrenie zahŕňalo aj zber biologických vzoriek (krv, moč a vlasy),
- zber vzoriek prebiehal buď doma (návšteva sestry) alebo v zdravotnom stredisku:
 - prvý ranný moč (150 ml deti a 200 ml dospelí),
 - krv: 26 ml deti 6 až 11 rokov; 36 ml deti 12 až 17 rokov a 88 ml dospelí,
 - prameň vlasov odstrihnutý z okcipitálnej časti u detí aj dospelých, prichytený na papier s označením orientácie (hrot/koreň).
- biologické vzorky boli v kryoskúmavkách uložené do biobanky (- 80 °C),
- antropometrické merania a u dospelých aj krvný tlak a spirometria,
- zoznam analyzovaných chemických látok rovnaký ako pri ELFE - prvé výsledky z perinatálnej zložky biomonitoringu ukázali, že prioritizované biomarkery boli

relevantné, keďže im boli vystavené takmer všetky tehotné ženy + pridali v moči benzén, toluén, styrén, xylény, etylbenzén a bisfenol S a F (+ krvný obraz, kreatinín, hladina cukru v krvi nalačno, lipidy, hemoglobín, feritín a transferín, foláty,...).

Table 2
Proportion of quantification of biomarkers measured in the perinatal component of the French HBM program, 2011.

Biomarkers	n	Biological sample	LOQ	% >LOQ ^a
Metals				
Lead (µg/L)	1968	Cord blood	2.0	99.5
Mercury (µg/g hair)	1799	Hair	0.14	90.9
Aluminum (µg/L) ^b	990	Urine	1.0	-
Antimony (µg/L)	990	Urine	0.04	70.0
Arsenic (µg/L)	990	Urine	0.2	100
Cadmium (µg/L)	990	Urine	0.05	87.8
Cesium (µg/L)	990	Urine	0.05	100
Chromium (µg/L)	990	Urine	0.02	96.2
Cobalt (µg/L)	990	Urine	0.02	100
Tin (µg/L)	990	Urine	0.04	98.7
Nickel (µg/L)	990	Urine	0.2	90.5
Uranium (µg/L)	990	Urine	0.01	27.6
Vanadium (µg/L)	990	Urine	0.05	95.6
Organic compounds				
Bisphenol A total (µg/L)	1764	Urine	0.3	73.8
Phthalates (µg/L)	ΣDEHP ^c ΣDiNP ^d	Urine	0.5–0.7	91.9
		Urine	0.7	88.0
Pyrethroids ^e (µg/L)	1077	Urine	0.01–0.02	99.9
Atrazine & metabolites (µg/L)	1036	Urine	0.003–0.5	<1
Glyphosate & AMPA (µg/L)	1036	Urine	0.15	<1
Propoxur & 2-IPP (µg/L)	1036	Urine	0.05	19.5
Dialkyl phosphates (µg/L)	1036	Urine	0.02–0.6	53.4
Chlorophenols (µg/L)	1036	Urine	0.15	13.8
Persistent organic pollutants				
Dioxins (pg/g lip) ^f	128	Serum	1.01–5.78	100
Furans (pg/g lip) ^g	118	Serum	0.95–3.70	81.7
PCB total (ng/g lip) ^h	208	Serum	0.01–0.17	100
PBDE (ng/g lip) ⁱ	277	Serum	0.04–1.00	100
PBB-153 (ng/g lip)	277	Serum	0.57	1.4
HBCD (α, β, γ) (ng/g lip)	277	Serum	0.29–0.62	12.6
Perfluorinated compounds (µg/L)	277	Serum	0.15–0.60	100

^a Proportion of subject having at least one biomarker quantified.

^b Biological measurements not validated because of a blanks contamination.

^c ΣDEHP: sum of MEHP, MEOHP, MEHHP and MECPP.

^d ΣDiNP: sum of MHiNP, MOiNP and MClOP.

^e Sum of 3-PBA, cis-DBCA, cis-DCCA and trans-DCCA.

^f Sum of 2, 3, 7, 8-TCDD, 1, 2, 3, 7, 8-PCDD, 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD, 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD, 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD and OctaCDD (OCDD).

^g 2, 3, 7, 8-TCDF, 1, 2, 3, 7, 8-PCDF, 2, 3, 4, 7, 8-PCDF, 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF, 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF, 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF, 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF and OctaCDF (OCDF).

^h ΣPCB total: sum (PCB 138, 153, 180)*1.7.

ⁱ Sum of BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183 and 209.

^j Sum of PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoA, PFBS, PFHxS, PFHpS, PFOS, PFDS, Et-PFOA-AcOH, Me-PFOA-AcOH and PFOSA.

Referencie:

Dereumeaux C a kol.: The French human biomonitoring program: First lessons from the perinatal component and future needs. *Int J Hyg Environ Health* 220, 2017: 64-70

Fillol C a kol.: Prioritization of the biomarkers to be analyzed in the French biomonitoring program. *Biomonitoring*, 2014, 1 (1)

InVS: Etude Esteban (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) - PROTOCOLE Version du 24/09/2012. Dostupné na:

<https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban>

ČESKÁ REPUBLIKA

- **každý rok zaměření na jinou populaci** - opakování v cyklech, aktualizace sledovaných parametrů podle aktuálních trendů a finančně-organizačních možností ČR,
- biologický monitoring **vychází z usnesení vlády** České republiky č. 369/1991 Sb. V rutinním provozu od roku 1994 pod garancí Státního zdravotního ústavu v Praze. Realizace ve spolupráci s příslušnými krajskými a okresními hygienickými stanicemi, zdravotními ústavu a s dislokovanými pracovišti Státního zdravotního ústavu,
- návaznost na výsledky státního **monitorování toxických látek v ovzduší, vodě, půdě a potravě**.

Biologický monitoring - dospělí (2018)

- 4 lokality,
- **věková kategorie: 18 - 65 let** (dárce krve), N= 403 osob,
- inkluzní kritéria: věk 18 - 65, pobyt na území aspoň 1 rok,
- analýzy:
 - krevní sérum: perfluorované sloučeniny, metabolity vitamínu D,
 - moč: metabolity ftalátů, kadmium, jód, kotinin, kreatinin.
- výstup:
 - **příprava národního šetření zdravotního stavu** dospělé populace zahrnující lékařské vyšetření (EHES), **zaměřené na rizikové faktory vzniku kardiovaskulárních onemocnění** (výskyt hypertenze, obezity a diabetu). Navázání spolupráce s více než 80 vyšetřovacími místy po celé republice, šetření v následující rok v návaznosti na dotazníkové šetření o zdraví (EHIS).

Biologický monitoring - prvorodičky (2017)

- 4 lokality: Praha, Liberec, Ostrava, Vysočina (Žďár nad Sázavou, Jihlava), N = 232 žen,
- inkluzní kritéria: matky prvorodičky, 2 - 8 týdnů po porodu, žijící v oblasti min. 1 rok,
- analýzy: mateřské mléko - indikátorové kongenery PCB (28, 52, 101, 118, 138, 185, 180) a organochlorované pesticidy (DDT, DDE, α -, β -, γ -HCH, HCB), perfluorované sloučeniny (PFAS) a jejich deriváty, bromované zpomalovače hoření a jejich deriváty, *trans*-mastné kyseliny.

Biologický monitoring - děti (2016)

- 5 lokalit: Praha, Liberec, Ostrava, Žďár nad Sázavou a Kutná Hora,
- **věková kategorie: 5 a 9 let**, N = 419 dětí (162 pětiletých a 257 devítiletých),
- inkluzní kritéria: věk, žijící v oblasti alespoň 1 rok,
- analýzy:
 - plná krev: Cd, Hg, Mn, Pb, Se,
 - sérum: 25-hydroxy vitamin D,
 - moč: Cd, Hg, I, As, kreatinin, 6 vybraných metabolitů ftalátů.
- výstup: získány první výsledky o zátěži předškolních dětí.

Biologický monitoring - dospělí (2015)

- 4 lokality: Praha, Liberec, Ostrava, Žďár nad Sázavou,
- **věková kategorie: 18 - 65 let**, N = 302,
- inkluzní kritéria: věk, dárce krve žijící v oblasti min. 3 roky,
- analýzy:

- plná krev: Cd, Hg, Mn, Pb, Se,
- sérum: vybrané indikátorové kongenery PCB + 170; Vybrané chlorované pesticidy (OCP); PFAS a jejich deriváty; Bromované zpomalovače hoření (BFR) a jejich deriváty; Triacylglycerol a celkový cholesterol,
- moč: Cd, Hg, I, Se, Zn, kreatinin.

Biologický monitoring - prvorodičky (2014)

- 4 lokality: Praha, Liberec, Ostrava, Uherské Hradiště,
- N = 182 žen,
- inkluzní kritéria: ženy prvorodičky, v období od 2. do 8. týdne po porodu, žijící, v oblasti min. 1 rok,
- analýzy:
 - mateřské mléko: vybrané indikátorové kongenery PCB + 170; vybrané chlorované pesticidy (OCP); perfluorované uhlovodíky (PFC) a jejich deriváty; BFR a jejich deriváty,
 - vlasy: celková rtuť, methylrtuť, anorganická rtuť.

Biologický monitoring 2013

A. Metabolity ftalátů a polyaromatických uhlovodíků a bisfenol A v moči - mladí dospělí

- 2 lokality: Praha a Ostrava,
- **věková kategorie:** 20 až 29 let, N = 95 osob,
- inkluzní kritéria: věk, nekuřáctví, vysokoškoláci žijící v oblasti min. 1 rok,
- analýzy:
 - moč: bisfenol A, kreatinin, polyaromatické uhlovodíky, metabolity ftalátů, perfluorované sloučeniny a jejich deriváty, polybromované difenylétery a jejich deriváty (1-hydroxypyren; 3-hydroxy-benzo[a]pyren; 5-hydroxy monoethylhexylftalát; 5-oxo-monoethylhexylftalát).

B. Bromované zpomalovače hoření a perfluorované látky v mateřském mléku archivovaných vzorků mateřského mléka

- lokality:
 - 2010/2011: Praha, Liberec, Ostrava, Kroměříž a Uherské Hradiště,
 - 2006: Praha, Liberec, Ostrava, Kroměříž, Uherské Hradiště a Brno.
- N = zařazeno 242 žen,
- inkluzní kritéria: ženy prvorodičky, v období od 2. do 8. týdne po porodu, žijící v oblasti min. 1 rok,
- analýzy:
 - mateřské mléko: polyaromatické uhlovodíky, bisfenol A, metabolity ftalátů, kreatinin, perfluorované sloučeniny a jejich deriváty, polybromované difenylétery a jejich deriváty.

Biologický monitoring 2012 - analýzy výsledků mezinárodního projektu mezinárodního projektu COPHES (Consortium to perform human biomonitoring on European scale)

- lokality: 27 evropských států včetně ČR,
- **věková kategorie:** děti ve věku 6-11 let a jejich matky,
- N = 120 párů matka - dítě,
- inkluzní kritéria: věk dítěte, žijící v oblasti Praha (za městskou oblast) a Liberecko (oblast s nízkou hustotou obyvatel),

- analýzy:
 - moč: kadmium, kotinin, a metabolity ftalátů.

Zkrácený přehled biologického monitoringu roky 2011 - 2005

Sledované populace a odebírané matrice

- děti 8 a 10 let - krev, moč, vlasy,
- kojící matky - mateřské mléko,
- dárce krve (18 - 65 let) - krev, moč,
- analýzy:
 - indikátorové kongenery PCB (28 + 31, 52, 101, 118, 138, 153, 170, 180),
 - chlorované pesticidy (suma DDT; DDT4,4; DDE4,4; α -HCH; β -HCH; γ -HCH; HCB),
 - kovy a stopové prvky (Cd, Hg, Pb, Cu, Se, Zn),
 - cytogenetická analýza periferních lymfocytů,
 - kotinin, kreatinin.

Reference:

Státní zdravotní ústav. Biologický monitoring. Odborné a souhrnné zprávy. 2019. Praha, Dostupné na: <http://www.szu.cz/tema/zivotni-prostredi/odborne-zpravy-1>

NÓRSKO

Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa)

The Norwegian Institute of Public Health (NIPH)

júl 1999 - december 2008

Zapojenie: 50 z celkových 52 nórske nemocníc s pôrodným oddelením.

Oslovených 277 702 tehotných, viac než 95 000 matiek (16 400 matiek s viac než jedným tehotenstvom), 114 500 detí (1900 párov dvojčiek) a 75 000 otcov.

40,6 % úspešnosť oslovenia respondentov.

Table 1. Age distribution of participants in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) as of September 2015

Mean age (SD) years	Mothers		Fathers	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
< 30 years	1796	1.9	523	0.7
30–34	11113	11.7	4754	6.3
35–39	28406	29.8	17444	23.1
40–44	33924	35.6	27324	36.2
45–49	16552	17.4	17247	22.8
50+	3448	3.6	8190	10.9
Children				
Mean age (SD) years	<i>n</i>	(%)		
6–7 years	21639	18.9		
8–9	36376	31.8		
10–11	29842	26.1		
12–13	21130	18.5		
14+	5492	4.8		

Table 2. Numbers of pregnancies, mothers, fathers and children participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) as of September 2015. Note that many mothers and fathers have participated in more than one pregnancy

	Recruited ^a	All participants ^b	Active participants ^c
Pregnancies	112908	112762	101545
Pregnancies, fathers included	87436	87302	78726
Mothers	95369	95244	86169
Fathers	75618	75500	68314
Children	114622	114479	103219
Pairs of twins	1950	1946	1705
Sets of triplets	21	21	17

^aAll recruited participants from 1999 through 2008.

^bParticipants who can be followed through linkage with health registries.

^cParticipants who are sent questionnaires and can be invited to sub-studies.

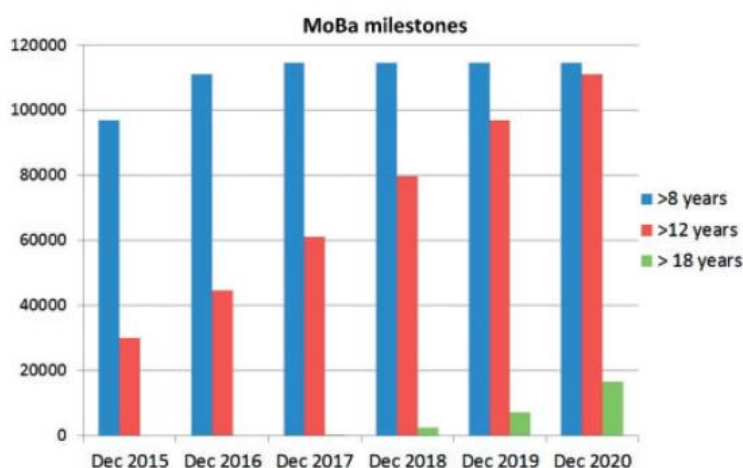


Figure 1 The figure shows the number of children in MoBa who have reached the ages of 8, 12 and 18 years according to calendar time.

VYŠETRENIA:

Ultrazvukové vyšetrenia tehotných (17 - 20 týždeň tehotenstva).

DOTAZNÍKY:

- 3x pre matky, 1x pre otca jeden dotazník.

Zastúpenie detí: 19 regiónov z celého Nórska.

Deti sledované prostredníctvom dotazníkov vo veku:

- 6 mesiacov, 18 mesiacov, 3, 5, 7, 8 a 13 rokov (2016).

Otázky v dotazníkoch:

- 17 a 30 týždeň tehotenstva:
 - všeobecné informácie a aktuálne a minulé zdravotné problémy + stravovacie návyky.
- 22 týždeň tehotenstva:
 - semikvantitatívny dotazník o frekvencii stravovania.
- 6, 18 mesiacov a 3 roky dieťaťa:
 - vývoj dieťaťa a zdravie matky a dieťaťa a ich životný štýl.
- 5 a 8 rokov:
 - otázky týkajúce sa schopnosti učenia sa, jazykové schopnosti a neurokognitívny rozvoj.
- 7 rokov:
 - otázky týkajúce sa somatických chorôb so špecifickým zameraním na alergie a astmu.

BIOLOGICKÉ MATRICE:

- krv matiek (17. týždeň tehotenstva a ihneď po pôrode),
- krv otcov (17. týždeň tehotenstva partnerky),
- pupočníková krv (2x 7 ml v EDTA skúmavkách),
- RNA vzorky od 45 000 novorodencov ihneď po pôrode,
- MoBa Tooth Bank in Bergen (MoBa Tann): mliečne zuby od 24 000 detí (6 - 7 rokov).

Pre štúdium environmentálnych kontaminantov:

Moč a krv od 78 000 tehotných matiek v 17 týždni gravidity.

SLEDOVANÉ ZLÚČENINY:

- akrylamid/glycidamid,
- bisfenol A,
- kotinín,
- fluorované uhľovodíky (PFOS...),
- organofosfátové pesticídy,
- organofosfátové metabolity,
- ftaláty a ich metabolity,
- metylortuť,
- benzo(a)pyrén,
- fenoly,
- Triclosan.

Table 1

List of recent studies of environmental contaminants using data from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa).

Contaminant measure	Basis for measurement	Type of study	Phenotype studied	First author	Year of publication
PFAS	Maternal plasma	Association	Subfecundity	Whitworth	2012
PFAS	Maternal plasma	Association	Birth weight	Whitworth	2012
PFAS	Maternal plasma and cord blood	Method		Gützkow	2012
PFAS	Maternal plasma and diet	Association	Parity and breastfeeding	Brantsæter	2013
PFAS	Maternal plasma	Association	Thyroid hormone	Wang	2013
PFAS	Maternal plasma	Association	Antibodies, infections	Granum	2013
PFAS	Maternal plasma	Association	Lipids	Starling	2014
PFAS	Maternal plasma	Association	Preeclampsia	Starling	2014
PFAS	Maternal plasma	Association	Breastfeeding	Papadopoulou	2015
Dioxins, PCBs	Diet	Association	Wheeze, infections	Stølevik	2011
Dioxins, PCBs	Diet	Association	Transcription	Hochstenbach	2012
Dioxins, PCBs	Diet	Association	Antibodies	Stølevik	2013
Dioxins, PCBs	Diet	Association	Birth weight	Papadopoulou	2013
Dioxins, PCBs	Diet	Association	Maternal education	Caspersen	2013
Dioxins	Maternal plasma	Association	Birth weight	Papadopoulou	2014
PCBs	Maternal and child plasma	Association	Parity, age, BMI, breastfeeding	Caspersen	2016
PCBs	Diet	Association	Language development	Caspersen	2016
PCBs	Diet	Association	ADHD	Caspersen	2016
Acrylamide	Urine and diet	Method		Brantsæter	2008
Acrylamide	Cord blood	Association	Birth weight	Pedersen	2012
Acrylamide	Diet	Association	Birth weight	Duarte-Salles	2013
Methylmercury	Diet	Association	Birth weight	Vejrup	2014
Methylmercury	Diet	Association	Language delay	Vejrup	2016
Benzo(a)pyrene	Diet	Association	Birth weight	Duarte-Salles	2013
Bisphenol A	Urine	Method		Longnecker	2013
Phenols	Urine	Method		Guidry	2015
Triclosan	Urine	Method		Bertelsen	2014
Phthalates	Urine	Method		Sabaredzovic	2015
Several	Urine	Method		Hoppin	2006
Several	Urine	Prevalence		Ye	2009
Several	Maternal plasma, urine and diet	Association		Brantsæter	2010

Box 2 Diseases that are followed with additional data collections in sub-cohorts in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)

Autism spectrum disorders (ASD)
 Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)
 Epilepsy
 Cerebral palsy
 Language development
 Asthma
 Inflammatory bowel disease
 Coeliac disease
 Type 1 diabetes

CITÁCIE:

<https://www.fhi.no/en/studies/moba/>

<https://www.fhi.no/en/studies/moba/for-forskere-artikler/moba-project-overview/>

<https://www.niehs.nih.gov/research/atniehs/labs/epi/studies/moba/publications/index.cfm>

CHOI, Judy, a kol. (2015): EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT: Review of the state of the art of human biomonitoring for chemical substances and its application to human exposure assessment for food safety. EFSA supporting Publication2015:EN-724. Dostupné z: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/sp.efsa.2015.EN-724> (25.6.2020)

MAGNUS, Per. (2017): Looking for effects of environmental contaminants in a large birth cohort: Summarizing results of the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int. J. Hyg. Envir. Heal.* 2017, Vol. 220, No. 2A, pp. 71-76, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.12.011>

MAGNUS, Per, a kol. (2016): Cohort Profile Update Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int. J. Epidemiol.* 2016, Vol. 45, No. 2, pp. 382-388. DOI: 10.1093/ije/dyw029

MoBa Magazine. Dostupné: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/studier/den-norske-mor-far-og-barn--undersokelsenmoba/info-til-deltakere/moba-magazine.pdf> (25.6.2020)

PALTIEL, Liv, a kol. (2014): The biobank of the Norwegian Mother and Child Cohort Study - present status. *Norsk Epidemiologi.* 2014, Vol. 24, No. 1-2, pp. 29-35

ŠVÉDSKO:

HÄMI = Health-related environmental monitoring

- zahŕňa veľké množstvo samostatných štúdií z rôznych oblastí, nie jednotný HBM systém; databáza: <http://www.imm.ki.se/Datavard/index.htm> ,
- r. 1978 - 2006: **olovo, kadmium**, vek 7 - 12r (N = 3646 detí), 2 oblasti (Landskrona, Trelleborg), každoročný monitoring + r. 1978 - 2007, olovo, kadmium, , vek 7 - 11r (N = 3879 detí), rovnaké oblasti, každoročný monitoring r. 2006 - 2007 cca 233 detí z horeuvedených oblastí,
- Case-control study kontaminovanej oblasti (Gusum v oblasti Ostergotland), **Zinok, meď, olovo, kadmium, ortuť, PCB, pesticídy (HCB, transchlordan,...)**, deti 18r (n = 600),
- r. 1996 - 2003, **PCB, DDT, HCH, HCB, trans-nonachlor, oxychlordan**, materské mlieko, Uppsala okolie (n = cca 300), primipary, 500ml mlieka počas 7 dní, sérum matiek na **PBDE, HBCDD**,
- r. 2000, muži 18 - 21r, n = 304 (z 2225 oslovených), Malmo, **PCB153, DDE**,
- r. 1980 - 2004, 5 časových období, matky 27 - 31r, Stockholm, **PBDE, HBCDD**, pooled samples, temporal trends, materské mlieko,
- report z DEMOCOPHES projektu, matky do 45r a ich deti vo veku 6 - 11r rokov, vzorky vlasov a moču (n = 3 688), ½ mesto + ½ vidiek, **ortuť, kadmium, kotinín, ftaláty, bisfenol A**,
- r. 1997 - 2000, **perfluoralkylové zlúč.**, krv + plazma, matky 46 - 75r, ich synovia 19 - 46r s rakovinou (testicular cancer), Stockholm,
- r. 1996 - 2004, **PFOS**, materské mlieko a krv, primipary, 5 rôznych miest,
- opakuje sa oblasť Uppsala, materské mlieko + krv matiek, krv novorodencov, 5 oblastí: Uppsala, Goteborg, Stockholm, Lunde, Lykselle. **PCDDF, PCB** v krvnom sére detí a adolescentov - vývoj metódy. **Ftalátové metabolity, fenolové látky, BFRs** v moči, primipary. Deti vo veku 4, 8, 12 - 15, 18r.

Referencie:

Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update showing that the falling trend continues, U Strömberg, T Lundh, S Skerfving, Department of Occupational and Environmental Medicine, University Hospital, SE-221 85 Lund, Sweden,

<http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/Tidsserie%20blyhalter%20i%20blod%201978-06.pdf>

Polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides/metabolites in breast milk from primiparae women in Uppsala County, Sweden - levels and trends 1996-2003, Report to the Swedish Environmental Protection Agency, 2004-06-01 Sanna Lignell, Per Ola Darnerud, Marie Aune, Anna Törnkvist, http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/Sakrapport%20MO_tidstrend.pdf

Temporal trends of brominated flame retardants in milk from Stockholm mothers, 1980-2004, Britta Fängström, Anna Strid and Åke Bergman Department of Environmental Chemistry, Stockholm University, SE-106 91 Stockholm, Sweden, http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/mj%C3%B6lk_poolade_NV%20rapport%202005%20modersmjolk.pdf

HÄMI, Perfluoroalkylated compounds in whole blood and plasma from the Swedish population, Anna Kärrman, Bert van Bavel, Lennart Hardell, Gunilla Lindström Man-Technology-Environment Research Centre, Department of Natural Sciences, Örebro University, Sweden Ulf Järnberg Institute

for Applied Environmental Research, Stockholm University, Sweden,
<http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/HAEMI2150213.pdf>

Temporal trends of poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) in serum from children at 4, 8, and 12 years of age, in Uppsala 2008-2019, Report to the Swedish EPA (the Health-Related Environmental Monitoring Program) Contract no. 215-18-001, Pernilla Hedvall Kallerman, Jonathan P. Benskin², Merle Plassmann², Oskar Sandblom², Emma Halldin Ankarberg¹, Irina Gyllenhammar¹ ¹Swedish National Food Agency, Uppsala, Sweden ²Department of Environmental Science, Stockholm University, Sweden,
http://www.imm.ki.se/Datavard/Rapporter/Temporal%20trends%20of%20PFAS%20i%20serum%20barn%202008_2019_SLV.pdf?_ga=2.231404571.587141488.1592752256-1589649899.1592752256

Údaje o biologických meraniach - organické látky

kontaktná osoba **Karin Norström**, Švédská agentúra na ochranu životného prostredia

Sanna Lignell, sanna.lignell@slv.se, Swedish Food Agency - monitoring of POPs (kontakt od Marike Berglund, HBM4EU) - vyžiadané informácie mailom

DÁNSKO:

V r. 1996 založená veľká kohorta Danish National Birth Cohort DNBC (Better health for mother and child)

- od r. 1999 všetky regióny Dánska,
- do r. 2000 nábor spolu 60 000 tehotných žien, do r. 2002 to bolo 100 000 žien,
- dáta o expozícii - telefonicky, 2x počas tehotenstva + v 6- a 18-tom mesiaci dieťaťa,
- odber krvi u lekára v 6., 12. a 24. týždni tehotenstva + pupočníková krv hneď po pôrode + krv detí,
- follow-up v 7. a 11. roku dieťaťa,
- vzorky uskladnené v biobanke a analyzované na rôzne parametre.

R. 2008 - koncepčný rámec - potreba založiť národný biomonitoring Danish human biomonitoring (HBM)

- do r. 2008 Dánsky monitoring pozostával len s výskumných štúdií, niekoľko case-control a analýzy olova,
- doposiaľ existovali len arktický monitoring - znečistenie oceánov + jazerá, pôda, povrchová a pitná voda,
- nový biomonitoring: základný scenár (zahŕňa najmä olovo, ortuť, kadmium, kotinín), rozšírený scenár (aj BFRs + vývoj metód).

Cophes/Democophes

- r. 2011 - 2012, deti 6 - 11r + ich matky, 145 párov matka - dieťa, biomarker PBDE + glyfosát, PCB (?), PFAS (?),
- vzorky: 75 mesto + 70 vidiek, matka-dieťa, podrobný stravovací dotazník.

Referencie:

Olsen J a kol.: The Danish National Birth Cohort - its background, structure and aim.

Danish Epidemiology Science Centre, Copenhagen and Aarhus, Denmark. Scand J Public Health 2001; 29: 300-307.

Thomsen M a kol.: Conceptual framework for a Danish human biomonitoring program. Review. Environ Health 2008, 7(Suppl 1):S3 doi:10.1186/1476-069X-7-S1-S3

Knudsen L a kol.: Biomonitoring of Danish school children and mothers including biomarkers of PBDE and glyphosate. DOI: <https://doi.org/10.1515/reveh-2016-0067>. Published online: 17 Mar 2017
<https://www.degruyter.com/view/journals/reveh/32/3/article-p279.xml?language=en>

Príloha č. 2 - Referencie k prioritizácii chemických látok pre HBM

Referencie (Toxické kovy):

- Aaseth J, Ajsuvakova O, Skalny A, a kol. 2018. Chelator combination as therapeutic strategy in mercury and lead poisonings. *Coord Chem Rev* 358:1-12.
- Åkesson A, Barregard L, Bergdahl IA, a kol. 2014. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect*. 122, 5: 431-438.
- Åkesson A, Julin B, Wolk A. 2008. Long-term dietary cadmium intake and postmenopausal endometrial cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *Cancer Res* 68: 6435-6441.
- Åkesson A, Bjellerup P, Lundh T, a kol. 2006. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect* 114: 830-834.
- Åkesson A, Lundh T, Vahter M, a kol. 2005. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* 113: 1627-1631.
- Al Osman M, Yang F, Massey IY. 2019. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *Biometals*. 32, 4: 563-573.
- Ashrap P, Sánchez BN, Téllez-Rojo MM, a kol. 2019. In utero and peripubertal metals exposure in relation to reproductive hormones and sexual maturation and progression among girls in Mexico City. *Environ Res*. Oct;177:108630.
- ATSDR, 2005. Public Health Statement for Nickel. Dostupné na: <https://www.atsdr.cdc.gov/PHS/PHS.asp?id=243&tid=44>
- ATSDR, 2007a. Public Health Statement for Arsenic. Dostupné na: <https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=18&tid=3>
- ATSDR, 2007b. Public Health Statement for Lead. Dostupné na: <https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=92&tid=22>
- ATSDR, 1999. Public Health Statement for Mercury. Dostupné na: <https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=112&tid=24>
- ATSDR, 2012a. Public Health Statement for Cadmium. Dostupné na: <https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=46&tid=15>
- ATSDR, 2012b. Public Health Statement for Chromium. Dostupné na: <https://www.atsdr.cdc.gov/PHS/PHS.asp?id=60&tid=17>
- ATSDR, 2019. The ATSDR 2019 Substance Priority List. Dostupné na: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html#2019spl>
- Baeyens W. a kol. 2014. Trace metals in blood and urine of newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007-2011). *Int J Hyg Environ Health* 217(8):878-90. doi: 10.1016/j.ijheh.2014.06.007
- Berkowitz Z a kol. 2006 Lead exposure and birth outcomes in five communities in Shoshone County, Idaho. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 209, 2: 123-132.
- Boskabady M, Marefati N, Farkhondeh T, a kol. 2018. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environ Int*. 120: 404-420. doi:10.1016/j.envint.2018.08.013
- Burroughs Peña MS, Rollins A. 2017. Environmental Exposures and Cardiovascular Disease: A Challenge for Health and Development in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiol Clin*. 35(1):71-86. doi:10.1016/j.ccl.2016.09.001
- Calabrese E, Iavicoli I, Calabrese V, a kol. 2018. Elemental mercury neurotoxicity and clinical recovery of function: a review of findings, and implications for occupational health. *Environ Res* 163:134-148. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.021>
- Chen Y, Parvez F, Liu M, a kol. 2011. Association between arsenic exposure from drinking water and proteinuria: results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *Int J Epidemiol*. 40(3):828-835. doi:10.1093/ije/dyr022
- Chowdhury R, Ramond A, O'Keefe LM, a kol. 2018. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 362: k3310. Published 2018 Aug 29. doi:10.1136/bmj.k3310
- Do SY, Lee CG, Kim JY, a kol. 2017. Cases of acute mercury poisoning by mercury vapor exposure during the demolition of a fluorescent lamp factory. *Ann Occup Environ Med* 29:19. <https://doi.org/10.1186/s40557-017-0184-x>

Donzelli G, Carducci A, Llopis-Gonzalez A, a kol. 2019. The Association between Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 16(3):382. Published 2019 Jan 29. doi:10.3390/ijerph16030382

EHC (1995) Environmental Health Criteria vol. 165: Inorganic Lead, WHO, Geneva. Dostupné na: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc165.htm>

Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. 2006. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int*. 70(12): 2074-2084. doi:10.1038/sj.ki.5001809

Eum KD, Lee MS, Paek D. 2008. Cadmium in blood and hypertension. *Sci Total Environ* 407(1):147-153.

Everett CJ, Frithsen IL. 2008. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. *Environ Res* 106(2):284-286.

Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization (JECFA) JOINT FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 2011

Gallagher CM, Kovach JS, Meliker JR. 2008. Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women \geq 50 years of age: NHANES 1988-1994 and 1999-2004. *Environ Health Perspect* 116:1338-1343.

Gardner RM, Kippler M, Tofail F, a kol. 2013. Environmental exposure to metals and children's growth to age 5 years: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 177(12):1356-1367. <https://doi.org/10.1093/aje/kws437>

Gonzalez-Cossio T, Peterson KE, Sanin LH, a kol. 1997. Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden. *Pediatrics*. 100(5):856-862.

Grandjean P, Landrigan PJ. 2006. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*, vol. 368, no. 9553, pp. 2167-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69665-7

Hamadani JD, Tofail F, Nermell B, a kol. 2011. Critical windows of exposure for arsenic-associated impairment of cognitive function in pre-school girls and boys: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 40:1593e604.

Hamzah NA, MohdTamrin SB, Ismail NH. 2016. Metal dust exposure and lung function deterioration among steelworkers: an exposure-response relationship. *Int J Occup Environ Health* 22(3):224-232.

Hawkesworth S, Wagatsuma Y, Kippler M, a kol. 2012. Early exposure to toxic metals has a limited effect on blood pressure or kidney function in later childhood, rural Bangladesh. *Int J Epidemiol*. 42, 1: 176-185.

Hernández-Zavala A, Del Razo LM, Aguilar C, a kol. 1998. Alteration in bilirubin excretion in individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Toxicol Lett*. 99(2):79-84. doi: 10.1016/s0378-4274(98)00115-5

Hsu LI, Wang YH, Hsieh FI, a kol. 2016. Effects of Arsenic in Drinking Water on Risk of Hepatitis or Cirrhosis in Persons With and Without Chronic Viral Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 14(9):1347-1355.e4. doi:10.1016/j.cgh.2016.03.043

Huang L, Huang S, Luo X, a kol. 2020. Associations of prenatal exposure to multiple metals with testicular volume and anogenital distance in infant boys: A longitudinal cohort study. *Environ Int*. Oct;143:105900.

Huang X, Law S, Li D, a kol. 2014. Mercury poisoning: a case of a complex neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry* 171(12):1253-1256

IARC, 1987. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7: Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, IARC Lyon, France

IARC, 1993. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 58: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry, IARC Lyon, France.

IARC, 2006. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 87: Inorganic and Organic Lead Compounds, IARC Lyon, France.

IARC, 2012. Arsenic, metals, fibres, and dusts. International Agency for Research on Cancer. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 100(Pt C):11-465.

IARC, 2014. Agents classified by the IARC monographs. Volumes 1-111. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

IPCS (International Programme on Chemical Safety), 1992. Cadmium-Environmental Health Criteria 134. Geneva: World Health Organization. Dostupné na: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc134.htm>

Jain RB, Choi YS. 2016. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *Int. J. Environ. Health Res*. 26, 75-91.

Jedrychowski W, Perera F, Rauh V, a kol. 2007. Fish intake during pregnancy and mercury level in cord and maternal blood at delivery: an environmental study in Poland. *Int J Occup Med Environ Health*. 20(1):31-7. doi: 10.2478/v10001-007-0002-8.

Jeon JY, Ha KH, Kim DJ. 2015. New risk factors for obesity and diabetes: environmental chemicals. *J Diabetes Invest* 6(2):109-111

Jeppesen C, Valera B, Nielsen NO, a kol. 2015. Association between whole blood mercury and glucose intolerance among adult Inuit in Greenland. *Environ Res* 143:192-197

Jia G, Aroor AR, Martinez-Lemus LA, Sowers JR. 2015. Mitochondrial functional impairment in response to environmental toxins in the cardiorenal metabolic syndrome. *Arch Toxicol* 89(2):147-153

Kajiwara Y, Yasutake A, Adachi T, Hirayama K. 1996. Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier. *Arch Toxicol*. 1996;70(5):310-4. doi: 10.1007/s002040050279.

Kampa M, Castanas E. 2008. Human health effects of air pollution. *Environ Pollut* 151(2):362-367

Kaur S, Kaur A, Singh G, Bhatti R. 2018. *Mercurius solubilis* attenuates scopolamine-induced memory deficits and enhances the motor coordination in mice. *Int J Neurosci* 128(3):219-230

Kellen E, Zeegers MP, Hond ED, Buntinx F. 2007. Blood cadmium may be associated with bladder carcinogenesis: the Belgian case-control study on bladder cancer. *Cancer Detect Prev* 31(1):77-82.

Kim YJ, Kim JM. 2015. Arsenic Toxicity in Male Reproduction and Development. *Dev Reprod*. 19(4):167-180. doi:10.12717/DR.2015.19.4.167

Kippler M, Tofail F, Hamadani JD, a kol. 2012a. Early-Life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh. *Environ Health Perspect* 120(10):1462-1468. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104431>

Kippler M, Wagatsuma Y, Rahman A, a kol. 2012b. Environmental exposure to arsenic and cadmium during pregnancy and fetal size: a longitudinal study in rural Bangladesh. *Repro Toxicol*. 34: 504e11.

Kriegel AM, Soliman AS, Zhang Q, a kol. 2006. Serum cadmium levels in pancreatic cancer patients from the East Nile Delta region of Egypt. *Environ Health Perspect* 114:113-119.

Liu Y, McDermott S, Lawson A, Aelion CM. 2010. The relationship between mental retardation and developmental delays in children and the levels of arsenic, mercury and lead in soil samples taken near their mother's residence during pregnancy. *Int J Hyg Environ Health* 213(2):116-123.

Mahmud HN, Huq AK, Yahya R. 2016. The removal of Heavy metals ions from wastewater/aqueous solution using polypyrrole-based adsorbents: a review. *RSC Adv* 6(18):14778-14791

Mason LH, Harp JP, Han DY. 2014. Pb neurotoxicity: neuropsychological effects of lead toxicity. *BioMed research international*, 2014, 840547. <https://doi.org/10.1155/2014/840547>

McElroy JA, a kol. 2006. Cadmium exposure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 98(12):869-873.

Menke A, a kol. 2009. Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. *Environ Health Perspect* 117:190-196.

Milton AH, Smith W, Rahman B, a kol. 2005. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in bangladesh. *Epidemiology*. 16(1):82-86. doi:10.1097/01.ede.0000147105.94041.e6

Mohamed FE, a kol. 2015. Assessment of hair aluminum, lead, and mercury in a sample of autistic Egyptian children: environmental risk factors of Heavy metals in autism. *Behav Neurol* 2:4. <https://doi.org/10.1155/2015/545674>

Myers GJ, a kol. 2009. Postnatal exposure to methyl mercury from fish consumption: a review and new data from the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology* 30(3):338-349

Navas-Acien A, a kol. 2004. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation* 109(25):3196-3201.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Sharrett R, a kol. 2005. Metals in urine and peripheral arterial disease. *Environ Health Perspect* 113:164-169.

Navas-Acien A. a kol. 2007. Lead exposure and cardiovascular disease - a systematic review. *Environ Health Perspect*. 115(3):472-482. doi: 10.1289/ehp.9785

Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, a kol. 2006. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 7(2):119-126.

Nawrot TS, a kol. 2008. Cadmium-related mortality and long-term secular trends in the cadmium body burden of an environmentally exposed population. *Environ Health Perspect* 116:1620-1628.

Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, 2015. Cadmium, in: Nordberg, G.F., Fowler, B.A., Nordberg, M. (Eds.), *Handbook on the Toxicology of Metals*. Elsevier, Academic Press, USA, pp. 667-716.

NRC (National Research Council). 2001. *Arsenic in drinking water: update*. National Academy Academies Press, Washington DC

Nye MD, King KE, Darrah TH, a kol. 2016. Maternal blood lead concentrations, DNA methylation of MEG3 DMR regulating the DLK1/MEG3 imprinted domain and early growth in a multiethnic cohort. *Environ Epigenet.* 2(1):dvv009. doi:10.1093/eep/dvv009

Oken E, Bellinger DC. 2008. Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 20(2):178

Peng Y, Hu J, Li Y, a kol. 2018. Exposure to chromium during pregnancy and longitudinally assessed fetal growth: Findings from a prospective cohort. *Environ Int.* Dec;121(Pt 1):375-382.

Quansah, R., a kol. 2015. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environmental health perspectives*, 123(5), 412-421. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307894>

Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, a kol. 1999. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension.* 33(1):74-78. doi:10.1161/01.hyp.33.1.74

Rahman A, Vahter M, Smith AH, a kol. 2009. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol.*169:304e12.

Ramzan M, Malik MA, a kol. 2011. Study of hematological indices in tannery workers exposed to chromium in Sheikhpura (Pakistan). *Toxicol Ind Health* 27(9):857-864

Ray RR. 2016. Adverse hematological effects of hexavalent chromium: an overview. *Interdiscip Toxicol* 9(2):55-65

Recio-Vega R, Gonzalez-Cortes T, Olivas-Calderon E, a kol. 2015. In utero and early childhood exposure to arsenic decreases lung function in children. *J Appl Toxicol.* 35(4):358-366. doi:10.1002/jat.3023

Reuben A. 2018. Childhood Lead Exposure and Adult Neurodegenerative Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 64(1), 17-42. <https://doi.org/10.3233/JAD-180267>

Rice D, Barone Jr S. 2000. Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence. *Environmental Health Perspectives*, vol. 108, no. 3, pp. 511-533. doi: 10.1289/ehp.00108s3511

Rice KM, Walker EM, Wu M, a kol. 2014. Environmental mercury and its toxic effects. *J Prev Med Public Health* 47(2):74

Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou PB. 2009. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Reviews on environmental health*, 24(1), 15-45. <https://doi.org/10.1515/reveh.2009.24.1.15>

Schumacher L, Abbott LC. 2017. Effects of methylmercury exposure on pancreatic beta cell development and function. *J Appl Toxicol* 37(1):4-12

Schutte R, Nawrot TS, Richart T, a kol. 2008. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect* 116:777-783.

Schwartz GG, Il'yasova D, Ivanova A. 2003. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care* 26(2):468-470.

Sharma BM, Sánka O, Kalina J, Scheringer M. 2019. An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 1966 to 2015 and their associations with health effects. *Environ Int.* 125: 300-319.

Sherief LM, Abdelkhalek ER, Gharieb AF, a kol. 2015 Cadmium status among pediatric cancer patients in egypt. *Medicine* 94(20): e740

Tang Y, Wang X, Jia J. 2015. Mercury poisoning presenting as sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case report. *Ann Intern Med* 162(6):462-463

Tian LL, Zhao YC, Wang XC, a kol. 2009. Effects of gestational cadmium exposure on pregnancy outcome and development in the offspring at age 4.5 years. *Biol. Trace Elem. Res.* 132(1-3):51-59.

Tolins M, Ruchirawat M, Landrigan P. 2014. The developmental neurotoxicity of arsenic: cognitive and behavioral consequences of early life exposure. *Ann Glob Health.* 80(4):303-314. doi:10.1016/j.aogh.2014.09.005

Tsai SM, Wang TN, Ko YC. 1999. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health.* 54(3): 186-193.

Tsuda T, Nagira T, Yamamoto M, Kume Y. 1990. An epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind Health.* 28(2): 53-62.

van Wijngaarden E, Singer EA, Palapattu GS. 2008. Prostate-specific antigen levels in relation to cadmium exposure and zinc intake: results from the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Prostate* 68(2):122-128.

Vidal AC, Semenova V, Darrah T, a kol. 2015. Maternal cadmium, iron and zinc levels, DNA methylation and birth weight. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 16: 20.

Vinceti M, Venturelli M, Sighinolfi C, a kol. 2007. Case-control study of toenail cadmium and prostate cancer risk in Italy. *Sci Total Environ* 373(1):77-81.

Wallin A, a kol. 2017. Fish consumption and frying of fish in relation to type 2 diabetes incidence: a prospective cohort study of Swedish men. *Eur J Nutr* 56(2):843-852

Wang X, Gao D, Zhang G, a kol. 2020. Exposure to multiple metals in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Environ Int.* Feb;135:105370.

Wells, E.M. a kol. 2011. Low level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 119(5):664-669.

Wong RH, Kuo CY, Hsu ML, a kol. 2005. Increased levels of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine attributable to carcinogenic metal exposure among schoolchildren. *Environ Health Perspect.* 113:1386-1390.

World Health Organization (WHO). 2010. Children's exposure to mercury compounds. Geneva.

WHO. 2017. Mercury and health. <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/mercury-a>

Ye BS, Leung AOW, Wong MH. 2017. The association of environmental toxicants and autism spectrum disorders in children. *Environ Pollut* 227:234-242

Yorita Christensen, K.L. 2013. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 216, 624-632.

Zheng G, Xu X, Li B a kol. 2013. Association between lung function in school children and exposure to three transition metals from an e-waste recycling area. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 23: 67-72

Zeng X, Jin T, Jiang X, a kol. 2004. Effects on the prostate of environmental cadmium exposure—a cross-sectional population study in China. *Biometals* 17(5):559-565.

Zheng L, Kuo CC, Fadzowski J, a kol. 2014. Arsenic and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Current environmental health reports*, 1(3), 192-207. <https://doi.org/10.1007/s40572-014-0024-x>

Zhou Z, Zhang X, Cui F, a kol. 2014. Subacute motor neuron hyperexcitability with mercury poisoning: a case series and literature review. *Eur Neurol* 72(3-4):218-222

Referencie (ftaláty):

Bekö G, a kol. 2013. Children's phthalate intakes and resultant cumulative exposures estimated from urine compared with estimates from dust ingestion, inhalation and dermal absorption in their homes and daycare centers. *PLoS One.* 8: e62442.

Bornehag CG, Nanberg E. 2010. Phthalate exposure and asthma in children. *International Journal of Andrology* 33: 333-345.

Colon I, a kol. 2000. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environmental Health Perspectives.* 108:895-900.

Duty SM, a kol. 2003a. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology.* 14:269-277.

Duty SM, a kol. 2003b. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environmental Health Perspectives.* 111:1164-1169.

Duty SM, a kol. 2005. Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Human Reproduction.* 20:604-610.

Engel SM, a kol. 2010. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environmental Health Perspectives* 118: 565-571

Ferguson KK, Loch-Carusó R, Meeker JD. 2011. Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999-2006. *Environmental Research* 111: 718-726.

Frederiksen H, a kol. 2012. High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls. *International Journal of Andrology* 35: 216-226.

Gennings, C, R. a kol. 2014. Report by the Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates and Phthalate Alternatives, U.S. Consumer. Product Safety Commission.

Hatch EE, a kol. 2010. Association of endocrine disruptors and obesity: Perspectives from epidemiological studies. *International Journal of Andrology* 33: 324-331.

Hauser R, Calafat AM. 2005. Phthalates and human health. *Occupational and Environmental Medicine.* 62:806-818.

Hauser R, a kol. 2004. Temporal variability of urinary phthalate metabolite levels in men of reproductive age. *Environmental Health Perspectives.* 112:1734-1740.

Hauser R, a kol. 2006. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 17:682-691.

Hauser R, a kol. 2007. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Human Reproduction (Oxford, England)* 22:688-695.

Heudorf UV, a kol. 2007. Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* 210(5): 623-634.

Hoppin JA, a kol. 2004. Phthalate exposure and pulmonary function. *Environmental Health Perspectives*. 112:571-574.

Howdeshell KL, a kol. 2017. Cumulative effects of antiandrogenic chemical mixtures and their relevance to human health risk assessment. *Int J Hyg Environ Health* 220 (2 Pt A): 179-188

Chauvigne F, a kol. 2009. Time- and dose-related effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its main metabolites on the function of the rat fetal testis in vitro. *Environmental Health Perspectives* 117: 515-521.

Cho S, a kol. 2010. Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. *Environmental Health Perspectives* 118: 1027-1032.

Jaakkola JJK, Knight TL. 2008. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives* 116: 845-853.

Jonsson BA, a kol. 2005. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology*. 2005;16:487-493.

Jurewicz J, Hanke W. 2011. Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. a review of epidemiological studies. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 24: 115-141.

Just AC, a kol. 2012. Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. *Environmental Health Perspectives* 120: 1475-1480.

Kim Y, a kol. 2011. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: Prospective mothers and children's environmental health (MOCEH) study. *Environmental Health Perspectives* 119: 1495-1500.

Koch, HM, Angerer J. 2012. Phthalates: Biomarkers and Human Biomonitoring. *Biomarkers and Human Biomonitoring* L. E. Knudsen and D. F. Merlo, RSC Publishing. 1: 179-233.

Kolarik B, a kol. 2008. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environmental Health Perspectives*. 116:98-103

Latini G, a kol. 2003. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and duration of human pregnancy. *Environmental Health Perspectives*. 2003;111:1783-1785.

Latini, G. 2005. Monitoring phthalate exposure in humans. In *Clinica Chimica Acta*. ISSN 0009-8981, 361, 1-2: 20-29.

Latini, G. a kol. 2006. Phthalate exposure and male infertility. In *Toxicology*. ISSN 0300-483X, 226, 2-3: 90-98.

Lin L, a kol. 2011. Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. *Chemosphere* 83: 1192-1199.

Lottrup, G. a kol. 2006. Possible impact of phthalates on infant reproductive health. In *International Journal of Andrology*. ISSN 1365-2605. 29, 1:172-180.

Main KM, a kol. 2006. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environmental Health Perspectives*. 114:270-276.

Meeker JD, a kol. 2007. Di (2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environmental Health Perspectives*. 115:1029-1034.

Meeker JD, Sathyanarayana S, Swan SH. 2009. Phthalates and other additives in plastics: Human exposure and associated health outcomes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 364: 2097-2113.

Mendiola J, a kol. 2011. Associations between urinary metabolites of di (2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men. *International Journal of Andrology* 34: 369-378.

Pan G, a kol. 2006. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environmental Health Perspectives*. 114:1643-1648.

Sathyanarayana S. 2008. Phthalates and children's health. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 38: 34-49.

Shen O. a kol. 2009. Comparison of in vitro hormone activities of selected phthalates using reporter gene assays. In *Toxicology Letters*. ISSN 0378-4274, 2009, 191, 1, 9-14.

Stahlhut RW, a kol. 2007. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environmental Health Perspectives*. 115: 876-882.

Stroheker T, a kol. 2005. Evaluation of anti-androgenic activity of di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicology* 208: 115-121.

Svensson K, a kol. 2011. Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among mexican women. *Environmental Research* 111: 792-796.

Swan SH. 2008. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environmental Research* 108: 177-184.

Swan SH, a kol. 2008. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113:1056-1061.

Swan SH, a kol. 2010. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *International Journal of Andrology* 33: 259-267.

Testa C, a kol. 2012. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *Asn Neuro* 4: 223-229.

Toft G, a kol. 2012. Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. *Environmental Health Perspectives* 120: 458-463.

WHO. 2003. Diethyl phthalate, Concise International Chemical Assessment Document 52. Geneva: World Health Organization, 43 p. ISBN 92 4 153052 9.

Whyatt RM, a kol. 2012. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environmental Health Perspectives* 120: 290-295.

Wittassek, M, a kol. 2011. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 55 (1): 7-31.

Zhang YH, a kol. 2006. Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: a cross-sectional study. *Biomed Environ Sci*. 19:205-209.

Referencie (DINCH)

Andrady AL, Neal MA. 2009. Applications and societal benefits of plastics. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci*. 364:1977-1984.

BASF Corporation. 2014. BASF doubles capacity for Hexamoll DINCH in Germany. *Addit Polym*. 7: 7.

Bhat VS, Durham JL, Ball GL. a kol. 2014. Derivation of an Oral Reference Dose (RfD) for the Nonphthalate Alternative Plasticizer 1,2- Cyclohexane Dicarboxylic Acid, Di-Isononyl Ester (DINCH). *J Toxicol Environ Heal Part B*. 17 (2): 63-94.

Campoli E, Lee S, Lau M, a kol. 2017. Effect of prenatal DINCH plasticizer exposure on rat offspring testicular function and metabolism. *Sci Rep*. 7(1):11072.

Correia-sá L, Schütze A, Norberto S, a kol. 2017. Exposure of Portuguese children to the novel non-phthalate plasticizer di-(isononyl)-cyclohexane-1, 2-dicarboxylate (DINCH). *Environ Int*. 102: 79-86

Council EP; A. E. Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14 December 2005 amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and childcare articles). Report No. Off. J. Eur. Union L 344, 40-43.

EFSA. 2006. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to the 12th list of substances for food contact materials. *EFSA J*. 4 (10): 395.

Eljezi T, Pinta P, Richard D, a kol. 2017. In vitro cytotoxic effects of DEHP-alternative plasticizers and their primary metabolites on a L929 cell line. *Chemosphere*. 173:452-459.

Engel A, Buhrke T, Kasper S, a kol. 2018. The urinary metabolites of DINCH® have an impact on the activities of the human nuclear receptors ER α , ER β , AR, PPAR α and PPAR γ . *Toxicol Lett*. 287:83-91.

European Parliament. 2005. Directive 2005/ 84/EC Of The European Parliament And The Council. Off J Eur Union. 344 (40): 40-43.

Fromme H, Schütze A, Lahrz T, a kol. 2016. Non-phthalate plasticizers in German daycare centers and human biomonitoring of DINCH metabolites in children attending the centers (LUPE 3). *Int J Hyg Environ Health*. 219 (1): 33-39.

Furr JR, Lambright CS, Wilson VS, a kol. 2014. A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. *Toxicol Sci*. 140(2):403-24.

- Giovanoulis G, a kol. 2016. Evaluation of exposure to phthalate esters and DINCH in urine and nails from a Norwegian study population. *Environ Res.* 151: 80-90.
- Giovanoulis G, a kol. 2018. Multipathway human exposure assessment of phthalate esters and DINCH. *Environ Int.* 112: 115-126.
- Gomez Ramos MJ, Heffernan AL, Toms LML, a kol. 2016. Concentrations of phthalates and DINCH metabolites in pooled urine from Queensland, Australia. *Environ Int.* 88: 179-186.
- Halden RU. 2010. Plastics and health risks. *Annu. Rev. Public Health.* 31:179-194.
- Hauser R, Calafat AM. 2005. Phthalates and human health. *Occup Environ Med.* 62 (11): 806-818.
- HBM4EU. 2018. Phthalates and Hexamoll DINCH®. Dostupné na: <https://www.hbm4eu.eu/wpcontent/uploads/2018/10/UBA-pre-sentation.pdf>.
- Kasper-Sonnenberg M, a kol. 1999. Time trend of exposure to the phthalate plasticizer substitute DINCH in Germany from 1999 to 2017: Biomonitoring data on young adults from the Environmental Specimen Bank (ESB). *Int J Hyg Environ Health.* 222 (8): 1084-1092.
- Koch HM, Schütze A, Pálmke C, a kol. 2013. Metabolism of the plasticizer and phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH®) in humans after single oral doses. *Arch Toxicol.* 87 (5): 799-806.
- Mínguez-Alarcón L, Souter I, Chiu YH, a kol. 2016. Urinary concentrations of cyclohexane-1, 2-dicarboxylic acid monohydroxy isononyl ester, a metabolite of the non-phthalate plasticizer di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH), and markers of ovarian response among women attending a fertility center. *Environ Res.* 151:595-600.
- Nardelli TC, Erythropel HC, Robaire B. 2015. Toxicogenomic Screening of Replacements for Di (2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) Using the Immortalized TM4 Sertoli Cell Line. *PLoS One.* 10(10): e0138421.
- Schütze A, Lorber M, Gawrych K, a kol. 2015. Development of a multi-compartment pharmacokinetic model to characterize the exposure to Hexamoll® DINCH®. *Chemosphere.* 128: 216-224.
- Silva M, Preau J, Samandar E, a kol. 2019. Potential exposure to DI-2-Ethylhexyl terephthalate and DINCH, two phthalate replacements, in American adults. *Drug Metab Pharmacokinet.* 34 (1): 60-61.
- Silva M, Furr J, Preau J. a kol. 2012. Identification of potential biomarkers of exposure to di (isononyl) cyclohexane-1, 2-dicarboxylate (DINCH), an alternative for phthalate plasticizers. *J Expo Sci Environ Epidemiol;* 22 (2): 204-211.
- Silva M, Jia T, Samandar E, a kol. 2013. Environmental exposure to the plasticizer 1, 2- cyclohexane dicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH) in US adults (2000-2012). *Environ Res.* 126: 159-163.
- Wadey BL. 2003. An innovative plasticizer for sensitive applications. *J Vinyl Addit Technol.* 9 (4): 172-176.
- Weiss JM, Gustafsson Å, Gerde P, a kol. 2018. Daily intake of phthalates, MEHP, and DINCH by ingestion and inhalation. *Chemosphere.* 208: 40-49.
- Zhang Y, Mustieles V, Yland J, a kol. 2020. Association of Parental Preconception Exposure to Phthalates and Phthalate Substitutes With Preterm Birth. *JAMA Netw Open.* 3(4): e202159.

Referencie (PCB):

- Birnbaum LS. 2004. PCBs: Human and Environmental Disposition and Toxicology. In *Overview of 3rd Biannual International PCB Workshop*. Chicago: University of Illinois Press, p. 1-6. ISBN 978-0-252-03254-7.
- Carpenter DO. 2006. Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. In *Reviews on Environmental Health.* 21,1: 1-2.
- Cooke PS, Sato T, Buchanan DL. 2001. Disruption of steroid hormone signaling by PCBs. In *Recent Advances in environmental toxicology and health effects*. Lexington-Kentucky: University Press of Kentucky, 257-263. ISBN 0-8131-2226-0.
- Fábelová L, Loffredo CA, Klánová J, a kol. 2019. Environmental ototoxicants, a potential new class of chemical stressors. *Environ Res.* 171:378-394. doi:10.1016/j.envres.2019.01.042
- Feinberg M, Soler L, Contentot S, a kol. 2011. Assessment of seasonality in exposure to dioxins, furans and dioxin-like PCBs by using long-term food-consumption data. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 28:502-512.
- Gosh S, a kol. 2014. Biomarkers Linking PCB Exposure and Obesity. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 15, 11: 1058-1068.
- Govarts E, a kol. 2012. Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCB) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and Birth Weight: A Meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect.* 120: 162-70.

- Grossman E. 2013. Nonlegacy PCBs: pigment manufacturing by-products get a second look. *Environ Health Perspect.* 121:A86-A93.
- Howell NL, a kol. 2008. Concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs) in water, sediment, and aquatic biota in the Houston ship channel, Texas. *Chemosphere.* ISSN 0045-6535, 4: 593-606.
- Hu D, Hornbuckle KC. 2010. Inadvertent polychlorinated biphenyls in commercial paint pigments. *Environ Sci Technol.* 44: 2822-2827.
- IARC. 2013. Agents classified by the IARC monographs. IARC monographs. 1-111. Dostupné na: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>.
- James MO. 2001. *Metabolism and metabolites.* Lexington-Kentucky: University Press of Kentucky, 58 p. ISBN 21211-4370.
- Jan J, a kol. 2007. Developmental dental defects in children exposed to PCBs in eastern Slovakia. *Chemosphere.* 67, 9: 350-354.
- Jusko TA, a kol. 2012. Pre- and postnatal polychlorinated biphenyl concentrations and longitudinal measures of thymus volume in infants. *Environmental Health Perspectives.* 120, 4: 595-600.
- Jusko TA, a kol. 2014. Prenatal and postnatal serum PCB concentrations and cochlear function in children at 45 months of age. *Environmental health perspectives.* 122 (11): 1246-1252.
- Konishi K, a kol. 2009. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environmental Research.* ISSN 0013-9351, 109, 7: 906-913.
- Langer P. 2010. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 31, 4: 497-518.
- Langer P. a kol. 2008. Increased thyroid volume, prevalence of thyroid antibodies and impaired fasting glucose in young adults from organochlorine cocktail polluted area: outcome of transgenerational transmission?. *Chemosphere.* 73, 7: 1145-1150
- Linderholm L. a kol. 2007. Maternal and cord serum exposure to PCB and DDE methyl sulfone metabolites in eastern Slovakia. *Chemosphere.* 69, 3: 403-410.
- Ludewig G, Lehmann L, Esch H, Robertson LW. 2008. Metabolic Activation of PCBs to Carcinogens in Vivo - A Review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 25: 241-246.
- Michálek JE, Pavuk M. 2008. Diabetes and cancer in veterans of operation Ranch Hand after adjustment for calendar period, days of spraying, and time spent in Southeast Asia. *Journal of Occupational and Environmental Medicine.* 50, 3: 330-340.
- Nagayama J, a kol. 2007. Immunologic effects of perinatal exposure to dioxins, PCBs and organochlorine pesticides in Japanese infants. *Chemosphere.* 67, 9: 393-398.
- Okkerman PC, Van der Putte I. 2001. European Commission Directorate-General-Environment: Endocrine disrupters: study on gathering information on 435 substances with insufficient data. *European Commission B4-3040.* 325850, 2: 52.
- Park HY, a kol. 2008. Prenatal PCB exposure and thymus size at birth in neonates in eastern Slovakia. *Environmental Health Perspectives.* 116, 1: 104-109.
- Park HY, a kol. 2010. Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. *Environmental Health.* 9, 51: 1-13.
- Park HY, a kol. 2009. Exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the prenatal period and subsequent neurodevelopment in eastern Slovakia. *Environmental health perspectives.* 117, 10: 1600-1606.
- Patayová H, a kol. 2013. Anthropometric, socioeconomic, and maternal health determinants of placental transfer of organochlorine compounds. *Environmental Science and Pollution Research.* 20, 12: 8557-8566.
- Persoon C, a kol. 2010. Spatial distribution of airborne polychlorinated biphenyls in Cleveland, Ohio and Chicago, Illinois. *Environ Sci Technol.* 44: 2797-2802.
- Plíšková M, a kol. 2005. Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. *Environmental Health Perspectives.* 113, 10: 1277-1284.
- Raffetti E, a kol. 2018. Polychlorinated biphenyls (PCBs) exposure and cardiovascular, endocrine and metabolic diseases: A population-based cohort study in a North Italian highly polluted area. *Environment International.* 120: 215-222.
- RECETOX. 2007. Zátěž české populace POPs Polychlorované bifenily. Brno: MUNI, 2007. 7 s. Dostupné na: http://www.recetox.muni.cz/res/file/narodni_centrum/2007/6_populace.pdf.
- Rodenburg LA, a kol. 2010. Evidence for widespread dechlorination of polychlorinated biphenyls in groundwater, landfills, and wastewater collection systems. *Environ Sci Technol.* 44: 7534-7540.

Schechter A, a kol. 2010. Perfluorinated Compounds, Polychlorinated Biphenyl, and Organochlorine Pesticide Contamination in Composite Food Samples from Dallas, Texas. *Environ. Health Perspect.* 118: 796-802.

Sonneborn D, a kol. 2008. Prenatal polychlorinated biphenyl exposures in eastern Slovakia modify effects of social factors on birthweight. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 22, 3: 202-213.

Stewart PW, a kol. 2008. The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9 year old children. *Environmental Health Perspectives.* 116, 10: 1416-1422.

Svobodová K, a kol. 2009. Estrogenic and androgenic activity of PCBs, their chlorinated metabolites and other endocrine disruptors estimated with two in vitro yeast assays. *Science of the Total Environment.* 407, 22: 5921-5925.

Šovčíková E, a kol. 2015. Simple reaction time in 8-9-year old children environmentally exposed to PCBs. *Neurotoxicology.* 51: 138-44

Tan Y, a kol. 2004. Ortho-Substituted PCBs kill cells by altering membrane structure. *Toxicological Sciences.* 80, 1: 54-59.

Trnovec T, a kol. 2008. Exposure to polychlorinated biphenyls and hearing impairment in children. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 25, 2: 183-187.

Trnovec T, a kol. 2010. Serum PCB concentrations and cochlear function in 12-year-old children. *Environmental science & technology.* 44, 8: 2884-2889.

Vondráček J, a kol. 2005. Aryl Hydrocarbon Receptor-Activating Polychlorinated Biphenyls and Their Hydroxylated Metabolites Induce Cell Proliferation in Contact Inhibited Rat Liver Epithelial Cells. *Toxicological Sciences.* 83, 1: 53-63.

Wang SL, a kol. 2008. Increased risk of diabetes and polychlorinated biphenyls and dioxins: a 24 year follow-up study of the Yucheng cohort. *Diabetes Care.* 31, 8: 1574-1579.

Wigle DT, a kol. 2008. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews.* 11, 5-6: 373-517.

Winneke G. 2011. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *Journal of the neurological sciences.* 308, 1-2: 9-15.

Wolff MS, a kol. 2008. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environmental Research.* 107, 3: 393-400.

Yao M, Hu T, Wang Y, a kol. 2017. Polychlorinated biphenyls and its potential role in endometriosis. *Environ Pollut.* 229: 837-845.

Referencie (Organochlórované pesticídy):

Adeleye AO, Sosan MB, Oyekunle JAO. 2019. Occurrence and Human Health Risk of Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and Hexachlorocyclohexane (HCH) Pesticide Residues in Commonly Consumed Vegetables in Southwestern Nigeria. *J Health Pollut.* 9, 23: 190909.

Al-Othman A, a kol. 2014. Strong associations between the pesticide hexachlorocyclohexane and type 2 diabetes in Saudi adults. *Int J Environ Res Public Health.* 11, 9: 8984-8995.

Alvarez L, a kol. 2005. The role of type I and type II 5' deiodinases on hexachlorobenzene-induced alteration of the hormonal thyroid status. *Toxicology.* 207, 3: 349-362.

Aneck-Hahn NH, et l. 2007. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl.* 28: 423-34.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2015. Toxicological Profile for Hexachlorobenzene. Georgia, Atlanta.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease), 2011. Hexachlorocyclohexane (HCH). Georgia, Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; p. 1. Dostupné na: <https://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=138>.

Bailey RE. 2001. Global hexachlorobenzene emissions. *Chemosphere.* 43: 167-82.

Baltazar MT. a kol. 2014. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases a mechanistic approach. *Toxicol. Lett.* 230, 2:85-103.

Beard J. 2006. DDT and human health. *Science of the Total Environment.* 355, 1-3: 78-89.

Bernard L, a kol. 2007. Dichlorodiphenyltrichloroethane impairs follicle-stimulating hormone receptor-mediated signaling in rat Sertoli cells. *Reprod Toxicol.* 23, 158-164.

Bertazzi PA, a kol. 2001. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol.* 153:1031-1044.

CAL/EPA-OEHHA (California Environmental Protection Agency-Office of Environmental Health Hazard Assessment, Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986). 2016. Chemicals Known to the State to Cause Cancer or Reproductive Toxicity. California.

Cano-Sancho G, Salmon AG, La Merrill MA. 2017. Association between exposure to p,p'-DDT and its metabolite p,p'-DDE with obesity: integrated systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 125:096002.

Casadó L, a kol. 2019. Arrebola JP, Fontalba A, Muñoz A. Adverse effects of hexachlorobenzene exposure in children and adolescents. *Environ Res.* 176:108421.

Consales C, a kol. 2016. Exposure to persistent organic pollutants and sperm DNA methylation changes in Arctic and European populations. *Environ. Mol. Mutagen.* 57, 3: 200-209.

Courdouan A, a kol. 2004. Lindane and technical HCH residues in indian soils and sediments a critical appraisal. *Journal of Soils and Sediment.* 4, 3: 192-196.

Dardiotis E, a kol. 2013. The interplay between environmental and genetic factors in Parkinson's disease susceptibility: the evidence for pesticides. *Toxicology.* 307: 17-23.

Dasmahapatra AK, a kol. 2001. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases steady-state estrogen receptor- β mRNA levels after CYP1A1 and CYP1B1 induction in rat granulosa cells in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol.* 182: 39-48.

De Gregorio A, a kol. 2011 The insecticide 1,1,1 trichloro 2,2 bis(p chlorophenyl) ethane (DDT) alters the membrane raft location of the TSH receptor stably expressed in Chinese hamster ovary cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 253: 121-129.

De Jager C, a kol. 2006. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p, p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study. *J Androl.* 27:16-27.

Diamanti-Kandarakis E, a kol. 3009. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 30, 4:293-342.

Dirinck E, a kol. 2011. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity (Silver Spring).* 19: 709-714.

Fenga C, a kol. 2014. IL-17 and IL-22 serum levels in greenhouse workers exposed to pesticides. *Inflamm Res.* 63:895-897.

Fenster L, a kol. 2006. Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect.* 114: 597-602.

Fleming L, a kol. 1994. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol.* 36: 100-103.

Gallo MV, a kol. 2015. Changes in persistent organic pollutant levels from adolescence to young adulthood. *Environ. Res.* 140, 214-224.

Gangemi S, a kol. 2016. Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases. *Int. J. Mol. Med.* 38, 4: 1012-1020.

Gaspari L, a kol. 2012. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl.* 35: 253-264.

Giwerzman AH a kol. 2006. Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of inuit and three European cohorts. *Environ Health Perspect.* 114: 1348-53.

Grant KLCD, Sly LJ, Sly PD. 2014. Environmental contributions to obesity and type 2 diabetes. *J Environl Immunol and Toxicol.* 1: 80-91.

Grün F, Blumberg B. 2006. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology.* 147, 6: 50-55.

Ha MH, Lee DH, Jacobs DR. 2007. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Environ Health Perspect.* 115: 1204-1209.

Hansen S, a kol. 2016. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and offspring allergic sensitization and lung function at 20 years of age. *Clin. Exp. Allergy.* 46, 329-336.

Hardell L. a kol. 2004. Adipose tissue concentrations of p,p'-DDE and the risk for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 95: 706-711.

Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. 2007. Adrenal toxicology: a strategy for assessment of functional toxicity to the adrenal cortex and steroidogenesis. *J Appl Toxicol.* 27: 103-115.

Holoubek I. 2002. POPs Enabling activities to facilitate early action in the implementation of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants in the Czech Republic. SECOTOX East 2002, 7th Regional Meeting of the Central and Eastern European Section, Trends and Advances In Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Book of Abstracts. Brno: MU. 234-239. ISBN 80-210-2971-4.

Hoppin JA, a kol. 2008. Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farm women in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 177: 11-18.

Hoppin JA, a kol. 2009. Pesticide use and adult-onset asthma among male farmers in the Agricultural Health Study. *Eur Respir J.* 34: 1296-1303.

Chhillar N, a kol. 2013. Organochlorine pesticide levels and risk of Parkinson's disease in north Indian population. *ISRN Neurol.* 37;: 1034.

IARC (International Agency for Research on Cancer). 2018. Agents classified by the IARC monographs, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 1-123p. 17. Dostupné na: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/List_of_Classifications.pdf.

Jarrell J, a kol. 1998. Evaluation of reproductive outcomes in women inadvertently exposed to hexachlorobenzene in southeastern Turkey in the 1950s. *Reprod Toxicol.* 12: 469-76.

Jeng HA. 2014. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Front Public Health.* 2, 55.

Ji G, a kol. 2016. Organochloride pesticides induced hepatic ABCG5/G8 expression and lipogenesis in Chinese patients with gallstone disease. *Oncotarget.* 7, 23: 33689-33702.

Jirsová S, a kol. 2010. Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) and 1,1,1-trichloro-2,2,-bis (4-chlorophenyl)-ethane (DDT) in follicular fluid on the results of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) programs. *Fertil Steril.* 93, 6:1831-1836.

Kristensen SL, a kol. 2016. Prenatal exposure to persistent organochlorine pollutants and female reproductive function in young adulthood. *Environ. Int.* 92-93, 366-372.

Kyriklaki A, a kol. 2016. Prenatal exposure to persistent organic pollutants in association with offspring neuropsychological development at 4years of age: the Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *Environ. Int.* 97, 204-211.

La Merrill M, Birnbaum LS. 2011. Childhood obesity and environmental chemicals. *Mt Sinai J Med.* 78:22-48.

Lam T, a kol. 2013. Predictors of Serum Chlorinated Pesticide Concentrations among Prepubertal Russian Boys. *Environmental Health Perspectives.* ISSN 0091-67652007, 121, 11-12: 1372-1377.

Langer P. 2010. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Front Neuroendocrinol.* 31, 4: 497-518.

Lee DH, a kol. 2014. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 35: 557-601.

Li S, a kol. 2016. Interaction between β -hexachlorocyclohexane and ADIPOQ genotypes contributes to the risk of type 2 diabetes mellitus in East Chinese adults. *Sci Rep.* 6: 37769.

Li YF. 1999. Global technical hexachlorocyclohexane usage and its contamination consequences in the environment: from 1948 to 1997. *The Science of The Total Environment.* 232, 3: 121-158.

Loomis D, a kol. 2015. Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid. *Lancet Oncol.* 16: 891-892.

Lundin JJ, a kol. 2016. Modulation in persistent organic pollutant concentration and profile by prey availability and reproductive status in Southern Resident killer whale scat samples. *Environ. Sci. Technol.* 21, 50: 6506-6516.

Macdonald RW, HARNER T, FYFE J. 2005. Recent climate change in the Arctic and its impact on contaminant pathways and interpretation of temporal trend data. *Sci Total Environ.* 342: 5-86.

Malm T, Loppi S, Kanninen KM. 2016. Exosomes in Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* 97: 193-199.

Mc Glynn KA, a kol. 2008. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cells tumors. *J Natl Cancer Inst.* 100: 663-671.

Mehrpour O. a kol. 2014. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol. Lett.* 230, 2: 146-156.

Mikelová R, a kol. 2008. Enzymatic Reaction Coupled with Flow-Injection Analysis with Charged Aerosol, Coulometric, or Amperometric Detection for Estimation of Contamination of the Environment by Pesticides. *Chromatographia*. 67, 1: 47-53.

Milla S, Depireux S, Kestemont P. 2011. The effects of estrogenic and androgenic endocrine disruptors on the immune system of fish: a review. *Ecotoxicology*. 20, 2: 305-319.

Mokarizadeh A, a kol. 2015. A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation: Mechanisms, evidence and consequences. *Toxicol Mech Methods*. 25: 258-278.

Moldan B. 2003. (Ne)udržitelný rozvoj. Ekologie hrozba i naděje. Praha: Karolinum. 140 s. ISBN 80-246-0286-5.

Mostafalou S, Abdollahi M. 2017. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch. Toxicol*. 9, 2: 549-599.

Mrema EJ, a kol. 2013. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology*. 307:74-88.

Munier M, a kol. 2016. In Vitro Effects of the Endocrine Disruptor p,p'-DDT on Human Follitropin Receptor. *Environ Health Perspect*. 124, 7: 991-999.

Murthy HMR, Manonmani HK. 2007. Aerobic degradation of technical hexachlorocyclohexane by a defined microbial consortium. *Journal of Hazardous Materials*. 149, 1: 18-25.

Mustafa MD, a kol. 2013. Gene-environment interaction in preterm delivery with special reference to organochlorine pesticides. *Mol. Hum. Reprod*. 19, 1: 35-42.

National Toxicology Program. 2011. 12th Report on Carcinogens. *Rep Carcinog*. 12: iii-499.

Okada T, a kol. 2008. Formation of toxic Aβ(1-40) fibrils on GM1 ganglioside containing membranes mimicking lipid rafts: polymorphisms in Aβ(1-40) fibrils. *J Mol Biol*. 382: 1066-1074.

Olivero-Verbel J, Guerrero-Castilla A, Ramos NR. 2011. Biochemical effects induced by the hexachlorocyclohexanes. *Rev Environ Contam Toxicol*. 212: 1-28.

Ouyang F, a kol. 2005. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med*. 62: 878-884.

Palkovičová Murínová E, a kol. 2017. Partitioning of hexachlorobenzene between human milk and blood lipid. *Environ Pollut*. 229: 994-999.

Piazza MJ, Urbanetz AA. 2019. Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women's reproductive health. *JBRA Assist Reprod*. 23, 2: 154-164.

Picchietti S, a kol. 2009. Thyroid disruptor 1,1,1 trichloro 2,2 bis(p chlorophenyl) ethane (DDT) prevents internalization of TSH receptor. *Cell Tissue Res*. 336: 31-40.

Qaqisha BM, a kol. 2016. Occupational exposure to pesticides and occurrence of the chromosomal translocation t(14;18) among farmers in Jordan. *ToxReports*. 3: 225-229.

Reed L, Buchner V, Tchounwou PB. 2007. Environmental toxicology and health effects associated with hexachlorobenzene exposure. *Rev Environ Health*. 22, 3: 213-43.

Ribas-Fito N, a kol. 2002. Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatr Res*. 52: 163-7.

Rignell-Hydbom A, a kol. 2012. A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias. *PLoS One*. 7, 9:e44767.

Richardson JR, a kol. 2014. Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 71: 284-290.

Ritter R, a kol. 2011. Assessment of nonoccupational exposure to DDT in the tropics and the north: relevance of uptake via inhalation from indoor residual spraying. *Environ Health Perspect*. 119: 707-712.

Rogan WJ, Chen A. 2005. Health risks and benefits of bis (4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). *Lancet*. 366: 763-773.

Rossi M, a kol. 2007. The thyroid disruptor 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane appears to be an uncompetitive inverse agonist for the thyrotropin receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 320, 465-474.

Rossi M, a kol. 2017. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) induced extracellular vesicle formation: a potential role in organochlorine increased risk of Parkinson's disease. *Acta Neurobiol Exp*. 77, 2: 113-117.

Rossi M, a kol. 2007. The thyroid disruptor 1,1,1 trichloro 2,2 bis(p chlorophenyl) ethane appears to be an uncompetitive inverse agonist for the thyrotropin receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 320: 465-474.

Ruprich J. 1999. Hexachlorbenzen: přispívá k dioxinové toxicitě více než PCB? Zprávy Centra hygieny potravinových řetězců v Brně 8/1. Státní zdravotní ústav: Praha.

- Saintot M, a kol. 2003. Interaction between genetic polymorphisms of cytochrome P450-1B1 and environmental pollutants in breast cancer risk. *Eur. J. Cancer Prev.* 13: 83-86.
- Sala M, a kol. 1999. Health effects of chronic high exposure to hexachlorobenzene in a general population sample. *Arch Environ Health.* 54, 2: 102-9.
- Scollon EJ, Carr JA, Cobb GP. 2004. The effect of flight, fasting and p, p'-DDT on thyroid hormones and corticosterone in Gambel's white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelli*. *Comparative Biochemistry and Physiology.* 137, 2: 179-189.
- Schade G, Heinzow B. 1998. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk of mothers living in northern Germany: current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997 and factors that influence the levels of contamination. *Sci Total Environ.* 215: 31-9.
- Singh N, a kol. 2013. Organochlorine pesticide levels and risk of Alzheimer's disease in north Indian population. *Hum Exp Toxicol.* 32: 24-30.
- Specht IO, a kol. 2015. Environmental hexachlorobenzene exposure and human male reproductive function. *Reprod Toxicol.* 58: 8-14.
- Starek-Świechowicz B, a kol. 2017. Hexachlorobenzene as a persistent organic pollutant: Toxicity and molecular mechanism of action. *Pharmacol Rep.* 69, 6:1232-1239.
- Tang-Péronard JL, a kol. 2015. Prenatal exposure to persistent organochlorine pollutants is associated with high insulin levels in 5-year-old girls. *Environ. Res.* 142, 407-413.
- Taylor KW, a kol. 2013. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect.* 121:774-783,
- Thakur M, Pathania D. 2020. Environmental fate of organic pollutants and effect on human health, Abatement of Environmental Pollutants. Elsevier. 12: 245-262.
- Thayer KA, a kol. 2012. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect.* 120: 779-789.
- Toft G, a kol. 2006. Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants. *Epidemiology.* 17: 450-8.
- Tsatsakis AM, a kol. 2011. Associations of xenobiotic-metabolizing enzyme genotypes PON1Q192R, PON1L55M and CYP1A1*2A MspI with pathological symptoms of a rural population in south Greece. *Xenobiotica.* 41, 10: 914-925.
- UNEP (United Nations Environment Programme). 2010. Report of the Expert Group on the Assessment of the Production and Use of DDT and Its Alternatives for Disease Vector Control. Third Meeting. UNEP/POPS/COP.3/24. Geneva, Switzerland: United Nations.
- Vafeiadi M, a kol. 2015. Association of prenatal exposure to persistent organic pollutants with obesity and cardiometabolic traits in early childhood: the rhea mother-child cohort (crete, Greece). *Environ. Health Perspect.* 123: 1015-1021.
- Vakonaki E, a kol. 2013. Pesticides and oncogenic modulation. *Toxicology.* 10, 307: 42-45.
- Valvi D, a kol. 2014. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and rapid weight gain and overweight in infancy. *Obesity.* 22: 488-96.
- Van den Dungen MW, a kol. 2015. Steroid hormone related effects of marine persistent organic pollutants in human H295R adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol. In Vitro.* 29, 4: 769-78.
- Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. 2004. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod.* 19: 1506-1512.
- Venners SA, a kol. 2005. Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol.* 162: 709-716.
- Willett KL, Ulrich EM, Hites RA. 1998. Differential toxicity and environmental fates of hexachlorocyclohexane isomers. *Environmental Science & Technology.* 32, 15: 2197-2207.
- Windham GC, a kol. 2005. Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function. *Epidemiology.* 16: 182-190.
- Windham G, Fenster L. 2008. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. review article. *Fertility and sterility.* 89, 2: 111-116.
- Ye M, a kol. 2015. Association between lung function in adults and plasma DDT and DDE levels: results from the Canadian Health Measures Survey. *Environ Health Perspect.* 123, 5: 422-427.
- Zaganas I, a kol. 2013. Linking pesticide exposure and dementia: what is the evidence? *Toxicology.* 307: 3-11.

Referencie (PAU)

- Abdel-Shafy HI, Mansour MS. 2016. A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egypt. J. Pet.* 25: 107-123.
- Acharya N, a kol. 2019. Polycyclic aromatic hydrocarbons in breast milk of obese vs normal women: Infant exposure and risk assessment. *Sci Total Environ.* 10, 668: 658-667.
- Anyakora C, a kol. 2008. A screen for PAHs in blood samples of occupationally exposed subjects. *Environ Sci Indian J.* 3, 1: 53-57.
- Bolden AL, a kol. 2017. Polycyclic aromatic hydrocarbons and female reproductive health: A scoping review. *Reprod Toxicol.* Oct, 73: 61-74.
- Burchiel SW, Gao J. 2014. Polycyclic aromatic hydrocarbons and the immune system. *Encyclopedia Immunotoxicology*, ed Vohr H-W. Berlin: Springer. 1192.
- Burchiel SW, Luster, MI. 2001. Signaling by environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in human lymphocytes. *Clin. Immunol.* 98: 2-10.
- Directive 2004/107/EC. 2004. Directive 2004/107/EC of the European Parliament and the Council relating to arsenic, cadmium, mercury and polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air, *Off. J. Eur. Union.* L23: 3-16.
- Duan W, a kol. 2018. Association between polycyclic aromatic hydrocarbons and osteoporosis: data from NHANES, 2005-2014. *Arch Osteoporos.* 17, 13: 112.
- English JS, a kol. 2003. Environmental effects and skin disease. *Br Med Bull.* 68: 129-42.
- Fiala Z, a kol. 2006. Genotoxic effect of Goeckerman regimen of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 298: 243-51.
- Freire C, a kol. 2009. Urinary 1-hydroxypyrene and PAH exposure in 4-year-old Spanish children. *Sci Total Environ.* 407: 1562-1569.
- Gale SL, a kol. 2012. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and wheeze in a cohort of children with asthma in Fresno, CA. *J Exposure Sci Environ Epidemiol.* 22: 386-92
- Kim HH, a kol. 2013. Analysis of the association between air pollution and allergic diseases exposure from nearby sources of ambient air pollution within elementary school zones in four Korean cities. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 20: 4831-4846.
- Hew KM, a kol. 2015. Childhood exposure to ambient polycyclic aromatic hydrocarbons is linked to epigenetic modifications and impaired systemic immunity in T cells. *Clin Exp Allergy.* 45, 1: 238-248.
- Hofmann JN, a kol. 2013. Polycyclic aromatic hydrocarbons: determinants of urinary 1-hydroxypyrene glucuronide concentration and risk of colorectal cancer in the Shanghai Women's Health Study. *BMC Cancer.* 13: 282.
- Hou J. a kol. 2020. Joint effect of polycyclic aromatic hydrocarbons and phthalates exposure on telomere length and lung function. *J Hazard Mater.* 15, 386: 121663.
- Hrudkova M, a kol. 2004. The effect of polycyclic aromatic hydrocarbons to bone marrow. *Acta medica. Supplementum.* 47: 75-81.
- Huang X, a kol. 2020. Association of prenatal exposure to PAHs with anti-Müllerian hormone (AMH) levels and birth outcomes of newborns. *Sci Total Environ.* 25, 723:138009.
- Choi H, a kol. 2008. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction. *Environ Health Perspect.* 116, 5: 658-665
- IARC. International Agency for Research on Cancer. 1983. Polynuclear aromatic compounds, Part 1: chemical, environmental and experimental data IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Lyon, France. IARC. 32:11-144.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. 1985. Polynuclear Aromatic Compounds. Part 4. Bitumens coal-tars and derived products, shale oils and soots. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Lyon, France. IARC. 35: 83-241.
- Jongeneelen FJ. 2001. Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Ann Occup Hyg.* 45, 1: 3-13.
- Jung KH a kol. 2012. Repeated exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and asthma: effect of seroatopy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 109: 249-54.
- Klein GP, a kol. 2006. Gas-phase ambient air contaminants exhibit significant dioxin-like and estrogen-like activity in vitro. *Environ Health Perspect.* 114, 5: 697-703.
- Kondraganti SR, a kol. 2003. Polycyclic aromatic hydrocarbon-inducible dna adducts: evidence by 32P-postlabeling and use of knockout mice for ah receptor-independent mechanisms of metabolic activation in vivo. *Int J Cancer.* 103: 5-11.

Kubincová P, a kol. 2019. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Endocrine Disruption: Role of Testicular Gap Junctional Intercellular Communication and Connexins. *Toxicol Sci.* 1, 169: 70-83.

Kummer V, a kol. 2008. Estrogenic activity of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in uterus of immature Wistar rats. *Toxicol Lett.* 180, 3:212-221.

Knuckles ME, a kol. 2001. Acute and subchronic oral toxicities of benzo[a]pyrene in F-344 rats. *Toxicol. Sci.* 61: 382-388.

Madureira J, a kol. 2015. Indoor air quality in schools and its relation with children's respiratory symptoms. *Atmos. Environ.* 118: 145-156.

Miller RL, a kol. 2010. Polycyclic aromatic hydrocarbon metabolite levels and pediatric allergy and asthma in an inner-city cohort. *Pediatr. Allergy Immunol.* 21: 260-267.

Mizutani N, a kol. 2007. Polycyclic aromatic hydrocarbons aggravate antigen-induced nasal blockage in experimental allergic rhinitis. *J Pharmacol Sci.* 105: 291-7.

Pastor-Belda M, a kol. 2019. Bioaccumulation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons for Forensic Assessment Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Chem Res Toxicol.* Aug 19, 32: 1680-1688.

Patel AB, a kol. 2020. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Sources, Toxicity, and Remediation Approaches. *Front Microbiol.* 11:562813.

Perera FP, a kol. 2014. Early-life exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and ADHD behavior problems. *PLoS One* 9:e111670.

Perera FP, a kol. 2009. Prenatal airborne polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and child IQ at age 5 years. *Pediatrics.* 12, 4:195-202.

Pulkrabova J, a kol. 2016. Relationship between atmospheric pollution in the residential area and concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human breast milk. *Sci Total Environ.* 15, 562: 640-647.

Kelishadi R, a kol. 2011. Overweight, air and noise pollution: universal risk factors for pediatric pre-hypertension. *J. Res. Med. Sci.* 16, 9: 1234-1250

Sram RJ, a kol. 2017. The impact of air pollution to central nervous system in children and adults. *Neuro endokrinol. Lett.* 38, 6: 389 - 396.

Rajpara RK, a kol. 2017. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) at the Gulf of Kutch, Gujarat, India: occurrence, source apportionment, and toxicity of PAHs as an emerging issue. *Mar. Pollut. Bull.* 119: 231-238.

Rengarajan T, a kol. 2015. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with special focus on cancer. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 5: 182-189.

Rundle A, a kol. 2012. Association of childhood obesity with maternal exposure to ambient air polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1, 175: 1163-72.

Rundle A, a kol. 2000 The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis.* 21, 7: 1281-9.

Rundle A, a kol. 2019. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood growth trajectories from age 5-14 years. *Environ Res.* 177: 108595.

Santodonato J. 1997. Review of the estrogenic and antiestrogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons: relationship to carcinogenicity. *Chemosphere.* 34: 835-848.

Simko P. 2002. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in smoked meat products and smoke flavouring food additives. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 25, 770: 3-18.

Smith TL, a kol. 2007. Species-specific testicular and hepatic microsomal metabolism of benzo (a) pyrene, an ubiquitous toxicant and endocrine disruptor. *Toxicol. in vitro.* 21: 753-758.

Terry MB, a kol. 2019. Breast Cancer and the Environment Research Program (BCERP). Environmental exposures during windows of susceptibility for breast cancer: a framework for prevention research. *Breast cancer research.* 21, 1: 96.

Wang H, a kol. 2007. Significant positive correlation of plasma BPDE-Albumin adducts to urinary 1-hydroxypyrene in coke oven workers. *Biomed Environ Sci.* 20:179-183.

Wang J, a kol. 2005. Inhibition of progesterone receptor activity in recombinant yeast by soot from fossil fuel combustion emissions and air particulate materials. *Sci Total Environ.* 349, 1-3:120-128.

Wang J, a kol. 2003. Presence of estrogenic activity from emission of fossil fuel combustion as detected by a recombinant yeast bioassay. *Atmos Environ.* 37, 23: 3225-3235.

Wenger D, a kol. 2009. In vitro estrogenicity of ambient particulate matter: contribution of hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Appl Toxicol.* 29, 3: 223-232.

- Yan J, a kol. 2004. Photomutagenicity of 16 polycyclic aromatic hydrocarbons from the US EPA priority pollutant list. *Mutat. Res. Gen. Tox. En.* 557: 99-108.
- Yu H. 2002. Environmental carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons: photochemistry and phototoxicity. *J. Environ. Sci. Heal. C20*: 149-183.
- Zhang Y, a kol. 2014. Dietary and inhalation exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary excretion of monohydroxy metabolites - a controlled case study in Beijing. *China Environ Poll.* 184: 515-522.